

Aus der Wilhelm Conrad-Röntgen-Klinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor : Professor Dr. Dr. G. Barth

VERGLEICHENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE TUMORZERSTÖRENDE WIRKUNG EINER
FRAKTIONIERTEN BILATERALEN TANGENTIALBESTRAHLUNG
MIT 3500 R UND EINER HYPERTHERMIEBEHANDLUNG IM
DEZIMETERWELLENFELD AM SOLIDEN
EHRlich-ASCITES-CARCINOM DER MAUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Thomas Sieg
aus Miltenberg

Gießen 1971

Aus der Wilhelm Conrad-Röntgen-Klinik der

Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor : Professor Dr. Dr. G. Barth

VERGLEICHENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE TUMORZERSTÖRENDE WIRKUNG EINER
FRAKTIONIERTEN BILATERALEN TANGENTIALBESTRAHLUNG
MIT 3500 R UND EINER HYPERTHERMIEBEHANDLUNG IM
DEZIMETERWELLENFELD AM SOLIDEN
EHRlich-ASCITES-CARCINOM DER MAUS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Thomas Sieg

aus Miltenberg

Gießen 1971

Aus der Wilhelm-Gerstaeck-Sammlung
Johann Jakob Universität Gießen
Dresden : Professor Dr. Dr. G. Barth

VERGLEICHENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE TUMORERSTENGE WIRKUNG EINER
FRAKTIONIERTEN BILATERALEN TANGENTIALSTRALUNG
MIT 3500 R UND EINER HYPERTHERMIEBEHANDLUNG IM
DELMETTERWEIßFELD AM SOLIDEN
ERLICH-ASCITES-CARCINOM DER MAUS



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät

Dekan : Professor Dr. H. G. Lasch
Referent : Professor Dr. Dr. G. Barth
Korreferent : Professor Dr. Löffler

vorgelagt von
Thomas Sieg
aus Mülheim

Gießen 1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATUR ZUR FRAGESTELLUNG	2
1. Der Einfluß hohen Fiebers auf bösartige Tumoren.	2
2. In vitro-Versuche: Die Thermosensibilität von Tumorzellen in der Gewebekultur.	3
3. Bisherige Ergebnisse lokaler Hyperthermiebehandlung bei Tumoren in vivo.	5
4. Ergebnisse der Gesamtkörperthermie im Tierversuch.	9
5. Gesamtkörperhyperthermie beim Menschen.	11
III. PROBLEMSTELLUNG	16
IV. MATERIAL UND METHODIK	17
1. Versuchstiere und Tierhaltung.	17
2. Tumorerzeugung.	17
3. Tumormessung.	18
4. Methodik der Dezimeterwellenbehandlung.	19
5. Methodik der Röntgenbestrahlung.	24
6. Versuchsanordnung.	27
7. Testkriterien.	27
8. Versuchsverlauf.	28
V. VERSUCHSERGEBNISSE	32
1. Kontrollgruppe.	33
2. Bestrahlungsgruppe.	34
3. Intensive Hyperthermie.	35
4. Geringe Hyperthermie.	36
VI. DISKUSSION	38
1. Zur Frage athermischer Hochfrequenz-Wirkungen.	38
2. Thermopenetration.	40
3. Wie kommt die Tumorzerstörung bei unseren Versuchen zustande?	42

4. Selektive Thermosensibilität rasch wachsender Gewebe, im Gegensatz zu reifem Gewebe.	45
5. Gefährdung des Tumorträgers bei "kurativer Hyperthermie".	47
6. Anwendbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen.	50
VII. ZUSAMMENFASSUNG	51
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	52

I. EINLEITUNG

Trotz Verbesserungen der operativen Verfahren, trotz modernster radiologischer Behandlungsmethoden und trotz einer Vielzahl chemotherapeutischer Möglichkeiten sind wir heute noch weit davon entfernt, das Krebsproblem zufriedenstellend anzugehen. Wenn auch bei bestimmten Indikationen die bisher gebräuchlichen Behandlungsverfahren gute Ergebnisse zeigen, so muß man sich doch vor Augen halten, daß operative und radiologische Verfahren in der Therapie des Krebses und seiner Metastasen stets einen Schritt zu spät kommen. Wirksame Chemotherapeutika schädigen nicht nur selektiv den Tumor, sondern ebenso die Blutbildung, so daß auch hier der Behandlung Grenzen gesetzt sind.

Eine Methode zur Beeinflussung maligner Geschwülste geriet über den Erfolgen der oben genannten Verfahren nahezu in Vergessenheit: Die Steigerung der Körpertemperatur. Wenn es auch der Wärmebehandlung bisher nicht gelungen ist, sich einen auch nur annähernd gleichberechtigten Platz in der Tumorthherapie zu erwerben, so soll doch versucht werden, diese alte Methode mit neueren Mitteln auf ihre klinische Brauchbarkeit zu überprüfen und in Vergleich mit der Röntgenbehandlung zu setzen.

II. L I T E R A T U R Z U R F R A G E S T E L L U N G

1. Der Einfluß hohen Fiebers auf bösartige Tumoren.

(Beobachtung von Spontanremissionen)

Die Wirkung erhöhter Temperaturen auf einzellige Lebewesen oder Krankheitserreger (Bakterien usw.) ist lange bekannt. Die Tatsache, daß sich Gonokokken oder besonders Treponemen als sehr wärmeempfindlich erwiesen, war vor der antibiotische Ära lange Zeit die Grundlage sinnvoller und erfolgreicher Therapieformen. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Beobachtung haben die Erfolge der Malaria-behandlung der progressiven Paralyse gebracht.

Es ist bekannt, daß Krankheiten unter interkurrenten hochfieberhaften Infektionen spontan ausheilen können. So konnte statistisch gezeigt werden, daß bei Menschen, die viele Infektionskrankheiten überstanden haben, seltener maligne Tumoren manifest werden als bei Menschen mit fieberarmer Vorgeschichte (FEHLEISEN 1883, COLEY 1894, BRAUNSTEIN 1929, 1931, ENGEL 1934, SINEK 1936, BECK 1948, BARTH 1957, SCHULZ 1969).

Viele Autoren halten eine Hemmung des Tumorwachstums bei akuter, produktiver Tuberkulose für wahrscheinlich (FÜRTH 1937), obwohl hier sicherlich auch andere Faktoren als die erhöhte Temperatur von Bedeutung sein dürften (immunolog. Fragen, BCG). Kein Zweifel besteht über das seltenere Auftreten maligner Tumoren in Malarialändern (BRAUNSTEIN 1931, BECK 1948). SELAWRY 1957 fand in der Weltliteratur 450 Spontanremissionen von histologisch gesicherten bösartigen Geschwülsten, bei denen wiederum ein Drittel der Fälle in Zusammenhang mit akuten, hochfieberhaften Infektionen wie Erysipel, Malaria, Typhus, Scharlach u.a.m. standen. Bei diesen Tumoren mit Spontanremissionen scheinen die Sarkome besser angesprochen zu haben als die Karzinome.

HUTH (1951, 1953, 1957) ist der Frage der Spontanremissionen kindlicher Leukosen nachgegangen und konnte dabei in einem Drittel der Fälle einen direkten zeitlichen Zusammenhang mit hohen Fieberzuständen nachweisen. Während Leukose-Heilungen durch hohe Fieberzustände nie beobachtet wurden, sind doch in einer ganzen Reihe von Fällen völlige Heilung von Sarkomen und Karzinomen beschrieben. BEEKS 1966 gibt eine Übersicht über das einschlägige Schrifttum im anglo-amerikanischen Raum und kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

2. In vitro-Versuche : Die Thermosensibilität von Tumorzellen in der Gewebekultur.

Bereits 1903 wies JENSEN durch Versuche mit einem überpflanzbaren Rattensarkom nach, daß das Geschwulstgewebe sein Angehvermögen verlor, wenn es in vitro für 5 Minuten einer Erwärmung bis zu 47°C ausgesetzt wurde, während Temperaturen von $43-44^{\circ}\text{C}$ auch bei einer Behandlungsdauer von 40 Minuten vertragen wurde. Gleichzeitig berichtet LOEB, daß ein Rattensarkom wohl 40 Minuten lang eine Erwärmung von $43-44^{\circ}\text{C}$ ohne Schädigung überstand, dagegen bei einer Erwärmung von 45°C nach 30 Minuten nicht mehr übertragbar war. WHITE und LOEB 1910 setzten ein excidiertes alveoläres Mäuse-Ca. verschieden lang einer physiologischen Lösung von 44°C aus und implantierten es nach Abkühlung von neuem. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Latenzzeit des Anganges annähernd proportional der Erwärmungszeit sei, während die Wachstumsenergie in demselben Maße herabgemindert wurde.

Untersuchungen zwischen Kulturen von Normal- und Tumorgewebe bezüglich ihrer Wärmebeeinflussbarkeit stellte LAMBERT 1912 an. Er fand, daß letzteres zu Grunde ging bei einer Wärmeapplikation, die keinerlei schädigenden Einfluß auf Bindegewebskulturen ausübte. Die dabei verwandten Temperaturen betrugen $42,5-46^{\circ}\text{C}$. Auch bei seinen Versuchen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Temperatur und der für die Zerstörung des Tumorgewebes erforderlichen Zeit.

Ebenso fand STEVENSON 1919 bei ähnlichen Untersuchungen wie JENSEN 1903 und LOEB 1903 einen regelmäßigen Zusammenhang zwischen der angewendeten Temperatur und der notwendigen Behandlungsdauer. Schon bei einer Temperatur von 40°C ergab sich, daß die Übertragbarkeit verloren ging, wenn die Beeinflussungsdauer auf 150 Minuten ausgedehnt wurde.

Bei ähnlicher Versuchsanordnung und einer großen Zahl von Experimenten stellten ROHDENBURG und PRIME 1921 fest, daß die Herabsetzung der Übertragbarkeit von Woods-Sarkom eine Erwärmung von mindestens 42°C erfordere. Die Wärmeexpositionszeit, die notwendig war, um den Übertragbarkeitsprozentsatz auf Null herabzudrücken, betrug zwischen 42°C / 180 Minuten und 46°C / 60 Minuten.

JARES und WARREN 1939 fanden ebenfalls bei Untersuchungen von Tumorgewebe auf seine Wärmeempfindlichkeit, daß dieses, in vitro für einige Stunden auf $41,5-42^{\circ}\text{C}$ erhitzt, seine Übertragbarkeit verlor.

VOLLMAR 1941 konnte an Gewebekulturen demonstrieren, daß bei Normalgewebe von 46°C aufwärts kein Wachstum mehr möglich war, während Tumorgewebe des Ehrlich-Ascites-Carcinoms der Maus schon bei 41°C kein Wachstum mehr zeigte.

WOEBER 1954, 1960 stellte fest, daß am Walker-Carcinom der Ratte bereits ab 40°C Veränderungen an den Chromosomen auftraten, die sich als Verklumpungen oder Verquellungen erwiesen. Er deutet dies als Koagulationseffekte, die durch unphysiologische Erwärmung entstanden sind. Bei noch höheren Temperaturen von über 42°C trat noch eine Chromatinzerbröckelung hinzu.

SELAWRY 1957 fand bei Untersuchungen mit Hela-Zellen, daß zur vollständigen Zerstörung der Gewebekultur bei 42°C bis 14 Stunden erforderlich sind, bei 45°C dagegen nur 65 Minuten.

Die grundlegenden Arbeiten von LAMPERT und VOLLMAR 1941 haben die selektive Wärmeempfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber Normalzellen erwiesen und dabei die Mindesttemperatur in vitro auf $41-42^{\circ}\text{C}$ festgelegt.

Der Verdienst der Arbeitsgruppe um v. ARDENNE ist es, genaue mathematische Zusammenhänge, zwischen der Temperaturhöhe und der zur Zerstörung erforderlichen Expositionszeit erfasst zu haben.

Nach SELAWRY 1957 besitzt das normale wie das Tumorgewebe eine kritische Temperatur, bei deren Überschreitung das Leben beeinträchtigt wird bzw. nicht mehr möglich ist. Die Temperaturgrenze für das Normalgewebe liegt bei 44-45°C, während Kulturen von Tumorgeweben schon bei Temperaturen von über 39°C eine Beeinträchtigung ihrer Entwicklungsfähigkeit zeigen, die mit ansteigender Temperatur zunimmt. Bei 42°C sterben sie ab.

Die Erkenntnisse aus vielen Gewebekulturversuchen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Temperaturhöhe und Expositionszeit, die eine Tumorzerstörung bewirken, sind umgekehrt proportional (Lit. bei v. ARDENNE).
2. Über die Temperaturhöhe, die zur Zerstörung erforderlich ist, läßt sich nichts Einheitliches aussagen, jeder experimentelle Tumorstamm ist verschieden thermosensibel (CRILE 1963, GERICKE 1970).

3. Bisherige Ergebnisse lokaler Hyperthermiebehandlung bei Tumoren in vivo:

Das Bestreben, maligne Geschwülste durch Wärme zu heilen, ist so alt wie die Heilkunde selbst. Bereits im Altertum haben Ärzte versucht, " Geschwüre " mit Wärme zu heilen. Hippokrates verwandte das Glüheisen (ferrum caudens), um Krebsgeschwüre auszurotten. Bis in die Neuzeit hinein bestand außer bescheidenen operativen Möglichkeiten die Therapie im Ausbrennen der Geschwüre, sofern sie überhaupt einer solchen Behandlung zugänglich waren. Erst seit knapp 100 Jahren haben sich Ärzte wissenschaftlich mit diesem Problem befasst.

Heute liegen mehr als 700 Publikationen über das engere Gebiet von Krebs und Wärme vor.

Die beiden wichtigsten Methoden lokaler Wärmeapplikation sind:

a) Das Wasserbad und

b) Elektrische- bzw. Hochfrequenz-Verfahren.

Auf die unterschiedliche Wirkungsweise beider Verfahren soll später eingegangen werden. Hier sei lediglich eine chronologische Aufzählung der Ergebnisse der verschiedenen Untersucher gebracht.

Bereits 1898 versuchte WESTERMARK ulzerierende Cervixcarcinome mit konstanter Wärme (heißes Wasserbad) zu behandeln. JENSEN 1903 und LOEB 1903 wiesen die Zerstörung von Tiertumoren durch Temperaturerhöhung nach. 1908 berichtete FREUND über eine Erweichung von Carcinomknoten unter elektrischer Funkenbehandlung. KEATING-HART 1909 war sogar der Meinung, daß die Fulgurationsbehandlung des Brustkrebses, des Epithelioms und des Schleimhautcarcinoms der Röntgentherapie überlegen sei.

Den Zusammenhang von Temperatur und Expositionszeit stellte als erster WESTERMARK 1927 am Jensen-Sarkom der Ratte bei lokaler Diathermiebehandlung heraus. GOETZE und SCHMIDT 1931 sowie MENDEL 1931 fanden eine ähnliche Temperaturabhängigkeit bei verschiedenen Tumoren (vgl. Tab. I). Dabei bestand bei 48°C kein großer Unterschied zwischen Tumor- und Körperzelle (Selektivität), beide wurden hier geschädigt. Bei 44°C dagegen, ergab sich eine deutliche selektive Wärmeempfindlichkeit der Tumorzelle gegenüber der Normalzelle. Das gesunde Gewebe bleibt zwar nicht unbeeinflusst, erholt sich aber nach kurzer Zeit wieder vollständig. Unter 41,5°C konnte auch nach mehr als 30 stündiger Einwirkung kein Effekt beobachtet werden.

Temperatur (in °C)	Behandlungsdauer (in Min.)	Autor
48	20	GOETZE u. SCHMIDT
47	30	GOETZE u. SCHMIDT
46	50	GOETZE u. SCHMIDT
45	90	WESTERMARK
44	180	WESTERMARK
43	300	WESTERMARK
42,5	360-480	WESTERMARK
42	480-720	WESTERMARK
41,5	720-1440	MENDEL

Tab. I

Temperaturen und Behandlungsdauer, bei denen eine sichere letale Wärmeschädigung des Tumorgewebes erreicht wurde.

Die lokalen Überwärmungsversuche von GOETZE und SCHMIDT konnten nur in Blutleere erfolgen, weil andernfalls durch den Blutstrom ein Wärmeabtransport erfolgte. Die therapeutische Hyperthermie mußte sich daher auf Finger, ganze Extremitäten oder Penis usw. beschränken. Die von GOETZE und SCHMIDT 1931 angegebenen Erfolge, auch bei einem strahlentherapeutisch unbeeinflussbaren Melanosarkom der Ferse, waren hingegen recht ermutigend. Allerdings mußten in der abgeschnürten Extremität Temperaturen von 45-45,5°C für eine Stunde erreicht werden, was ohne Narkose wegen der dabei auftretenden Schmerzen nicht gelang.

ROHDENBURG und PRIME 1921 führten eine lokale Wärmebehandlung an einer großen Anzahl Ratten durch, die mit einem Sarkom beimpft waren. Im histologischen Bild zeigten sich nekrotische Prozesse im Geschwulstgewebe, sowie ein ausgesprochener Mangel an Mitosen, eine Tatsache, die von der Gewebekultur bekannt ist. LIEBESNY konnte Mäusetumoren durch Wärmebehandlung deutlich verkleinern,

Heilungen waren jedoch nicht möglich. Fast alle Untersucher berichten in Tierversuchen über eine Wachstums-
hemmung der Tumoren bei höherer Temperatur.

(HAAS und LOB 1931, REITER 1933, BAUMEYER 1938, KORB 1939/
1948, LUHNER 1948, SCHLIEPHAKE 1960)

OVERGAARD 1934, 1935 beschreibt sogar eine ganze Anzahl
von Heilungen des Crocker-Sarkoms der Maus durch in-
tensive Diathermiebehandlung. Auch bei einer schwächeren
Beeinflussung trat eine rückläufige Tumorstadiumstendenz
(Hemmung) ein. Kurz nach der Behandlung stellte sich aber
wieder Wachstum ein, und zwar meist am Rande der ursprüng-
lichen Gewebe, also an der Grenze zum Gesunden.

Auch SCHERESCHEWSKY 1933 war es gelungen, Mäuse, Ratten
und Küken mit verschiedenen Experimentaltumoren mit
Kurzwellen (4,5 m) zu heilen. H. und M. LANGENDORFF 1939
konnten ebenfalls Impftumoren durch Ultrakurzwellen
beeinflussen.

BIRKNER und WACHSMANN 1949 gelang es, bei unterschiedlichen
Hautcarcinomen mit Kurzwellen allein eine deutliche
Hemmung des Tumorstadiums zu erreichen. Jedoch wurde
in keinem Fall trotz längerer intensiver Behandlung eine
Tumorheilung erzielt.

BARTH 1952, sowie BARTH, HUTH und WACHSMAN 1952 konnten
im Tierversuch zeigen, daß es bei Kurzwellenhyperthermie
gelingt, die Tumorentwicklung zu hemmen, bzw. Tumoren
zur Rückbildung zu bringen, solange sie noch nicht eine
kritische Größe überschritten und noch nicht ulzeriert
waren. CRILE 1963 konnte Transplantationstumoren am
Mäusebein bei 42°C zerstören. HOFFMANN 1957 gelang es,
von 64 z.T. erfolglos bestrahlten Melanommetastasen 14
völlig zum Verschwinden zu bringen, wenn Temperaturen
von 45°C erreicht werden konnten. Unter 45°C im Tumor
ist nach HOFFMANN eine Heilung nicht denkbar. Wegen der
dabei auftretenden Schmerzen und der erforderlichen Blut-
leere, war eine Vollnarkose nicht zu umgehen. CRILE 1962
beschreibt eine völlige Heilung von Neuroblastom-Haut-
metastasen allein durch ein Wärmebad von 45°C für 1-2

Stunden. CATER et al. 1964 konnten ebenfalls Tumorheilungen durch lokale Hyperthermie nachweisen.

Schwieriger als bei oberflächlichen Hautmetastasen erwies sich die Wärme- bzw. Hochfrequenz-Therapie bereits bei gynäkologischen Erkrankungen (DALICHO 1957). Die üblichen gynäkologischen KW-Therapieformen erwiesen sich zur ausreichenden Überwärmung des gesamten kleinen Beckens ungeeignet, weil die erreichbaren Temperaturen nicht hoch genug waren, um Tumorgewebe zu zerstören. (Lit. bei DIETZEL 1966, HOFMANN und DIETZEL 1966) Dementsprechend wird alleinige Hyperthermie zur Behandlung gynäkologischer Carcinome heute nirgends mehr angewandt. Heilungen wurden auch von DALICHO nie beobachtet.

Zusammenfassend zu den Ergebnissen der lokalen Hyperthermiebehandlung von Krebsen, läßt sich folgendes sagen:

1. Experimentaltumoren sind im Tierversuch unter geeigneten Bedingungen zum Verschwinden zu bringen, jedoch sind Dauerheilungen selten, Randrezidive sind häufig.
2. Menschliche Tumoren sind nur dann mit Hyperthermie geheilt worden, wenn sie oberflächlich bzw. an Extremitäten gelegen waren, so daß eine Ausschaltung des Blutstromes während der Hyperthermie möglich war.

4. Ergebnisse der Gesamtkörperhyperthermie im Tierversuch.

PFLOMM 1930 zeigte am Jensen- Sarkom der Ratte, daß intensive KW-Behandlung des gesamten Tieres das Tumorstadium vorübergehend bremste. PFLOMM glaubte dabei eine spezifische KW-Wirkung feststellen zu können, die im Versuch geschilderten Umstände deuten jedoch auf eine reine Wärmewirkung hin.

VOLLMAR und LAMPERT 1941, sowie LAMPERT 1948, 1964, 1965 konnten in ausgedehnten Mäuseversuchen am Ehrlich-Carcinom, sowohl am soliden Impftumor wie auch am Ascites-Tumor, die tumorhemmende Wirkung von Überwärmungsbädern nachweisen. Die Körpertemperatur stieg dabei bis zu $41,5^{\circ}\text{C}$ an.

Es ergab sich im einzelnen folgendes:

1. Durch die Überwärmungsbäder bleibt die Entwicklung der Impftumoren weit hinter den Kontrollen zurück; manche Tumoren überschreiten die Größe, die sie zu Beginn der Bäder haben überhaupt nicht. Manche nehmen nur ganz wenig an Größe zu, so daß am Ende der Behandlung eine große Differenz zwischen der Tumorgroße der behandelten und der Kontrollmaus besteht. Die das Tumorstadium hemmende Wirkung des Überwärmungsbades wird durch fortlaufende, also an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführte Behandlung gewährleistet.
2. Bei allen Carcinom-Ascites-Mäusen ist ein deutlicher Einfluß auf die Ascitesbildung festzustellen. Die Bildung der Ascitesflüssigkeit und des Ascitestumors kann zu Beginn der Entstehung gehemmt bzw. in den Fällen, in denen die Behandlung in den aller ersten Tagen einsetzt, ganz unterdrückt werden. Eine Beeinflussung des Ascites ist auch dann möglich, wenn bereits eine größere Flüssigkeitsmenge vorhanden gewesen ist. So ist bei Mäusen, die schon einen deutlich fühlbaren Ascites hatten, während der Behandlung ein merklicher Rückgang beobachtet und stets durch das Sektionsergebnis bestätigt worden.

CHRANOWA 1948 konnte bei sehr intensiver KW-Hyperthermie an Mäusen mit EAC zeigen, daß eine Heilung unter extremer Energiezufuhr (300 Watt) möglich erscheint.

BARTH, HUTH und WACHSMANN 1952 bestrahlten den ganzen Körper der Tumormaus. Die Bestrahlung erfolgte mit Ultrakurzwellen am 3., 4., 5. bzw. am 12.-13. Tag nach der Impfung je 30 Minuten lang so, daß die mittlere Körpertemperatur $41,2^{\circ}\text{C}$ erreichte. Bei der Behandlung im früheren Entwicklungsstadium des Carcinoms wurde der Tumor entweder völlig zerstört oder sein Wachstum wesentlich gehemmt. Im Fall der erst am 12. und 13. Tag

bestrahlten Tiere stellte sich, unterhalb einer kritischen Tumorgroße, ebenfalls eine Rückbildung oder mindestens eine Hemmung des Wachstums ein. Die größeren Tumoren, insbesondere die ulzerierten, blieben im wesentlichen unbeeinflusst.

GESSLER et al. konnten spontane Mammacarcinome bei C3H-Mäusen durch Mikrowellenhyperthermie allein beeinflussen.

LETTRÉ, MAYER und SCHLEICH 1951 untersuchten den Einfluß der Überwärmung auf das Wachstum des Mäuse-Ascites-Tumors.

KLÄRNER und KLÄRNER 1958 berichten, daß Urethane-induzierte Lungen-Tumoren bei Mäusen signifikant an Größe zurückgingen, wenn die Mäuse im Thermostat von 36-38°C für 6-9 Stunden täglich gehalten wurden.

BARTH und GARKISCH 1960 gelang es im Tierexperiment, Bezanthracen-induzierte Mäuse-Tumoren mit Hyperthermie (KW) teilweise zur Rückbildung zu bringen, sowie eine längere Überlebenszeit zu erzielen.

BARTH und STAUDACHER 1959 zeigten, daß ein Plattenepithelcarcinom sich sowohl in der Initial- wie in der Realisierungsphase durch Hyperthermie verhindern ließ.

5. Gesamtkörperhyperthermie beim Menschen.

Angeregt durch die Beobachtungen von Spontanremissionen maligner Erkrankungen unter hochfieberhaften Zuständen, hat man frühzeitig versucht, therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Ähnlich wie bei der progressiven Paralyse wurde auch bei bösartigen Tumoren versucht, durch pyrogen wirkende Substanzen eine Heilung zu erreichen. Am bekanntesten wurden die sog. COLEY-Toxine (gereinigte Streptokokken-Seren). HUTH 1957 gibt eine Übersicht über 484 von Coley behandelten malignen Tumoren und kommt zu einer guten 5-Jahresüberlebensrate nach Behandlung mit COLEY-Toxinen. (Tab. II). Auch im Tierversuch mit Ehrlich'schem Mäuse-Ascites-Carcinom ergaben die Coley-Seren nachweisbar bessere Ergebnisse. Die Therapie-

Art des Tumors	Ges. Zahl	Inoperabel		Operabel	
		Zahl	5 Jahre überlebend	Zahl	5 Jahre überlebend
Carcinome	69	45	15	24	21
Mal. Melanome	24	19	4	5	3
Knochen-Sarkome	205	98	37	107	51
Weichteil-Sarkome	123	91	53	32	25
Lymphosarkome	49	45	24	4	4
M. Hodgkin	14	14	1	0	0
Summe	484	312	134	172	104

Tab. II

Endresultate von 484 Fällen maligner Erkrankungen
 (histol. ges.) nach Behandlung mit Coley-Toxinen.
 (Nach Coley-Nauts et al. 1946)

resultate ließen sich jedoch erst verbessern, wenn das Fieber auf 40,5°C und höher angestiegen war.

Der Nachteil dieser injizierten Pyrogene besteht darin, daß die Fieberreaktionen schlecht steuerbar sind. Deshalb haben sich diese Verfahren - ebenso wie die anfänglich verwandte Malariabehandlung - bei Carcinomen (BRAUNSTEIN) in der Praxis nicht durchsetzen können. Es wurde deswegen versucht, ohne Pyrogene eine Erwärmung des Körpers herbeizuführen. WARREN 1955 behandelte 32 hoffnungslos Krebskranke alleine mit Heißluft (hot air bath), teils auch in Kombination mit Röntgenbestrahlung. Er glaubte längere Überlebenszeiten und Schrumpfen der Tumormassen beobachten zu können.

LAMPERT 1965 sowie HOFFMANN 1957 führten Überwärmungsbehandlungen im Überhitzungsbad durch, wobei rektale Temperaturen beim Menschen von 40-43,2°C erreicht wurden. Allerdings wurde dabei die Überwärmung nur an Patienten mit strahlenresistenten, inoperablen Tumoren vorgenommen. Zwar hat sich z.T. der Allgemeinzustand der Kranken unter der Überwärmungsbäderbehandlung wie Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Besserung des Blutbildes, subjektives Wohlbefinden, besonders aber Schmerzfreiheit (POMP und FRANZ 1969) gebessert, der letale Verlauf ließ sich indes bei diesen infausten Fällen nicht verhindern, jedoch oft aufschieben. Oft wurde beobachtet, daß man in verzweifelten Zuständen bei Pleuritis carcinomatosa nach Mammacarcinom oder Peritonitis carcinomatosa nach Ovarialcarcinom eine vorübergehende Besserung erzielen kann. Wenn z.B. vor der Behandlung wöchentlich 1500 ml Pleuraexsudat wegen des starken Druckes und der entstandenen Dyspnoe entnommen werden mußte, ergab die Punktion in der Woche nach der Überwärmungsbehandlung nur noch 300 ml. Eine Heilung ist aber nicht erreicht worden. Auch bei Bronchialcarcinomen, Magencarcinomen ist vorübergehend oft eine monatelang anhaltende subjektive Besserung des Allgemeinbefindens eingetreten. Selbst bei chronischen Leukämien ist in der ersten Woche

der Behandlung ein rapider Leukozytensturz, z.B. von 150 000 auf 20 000 bis 30 000, beobachtet worden. Dauerheilungen durch Hyperthermie des gesamten Körpers sind beim Menschen allerdings nicht beschrieben.

Nach klinischen Erfahrungen von HARTL und HOFMANN 1957 zeigen die Überwärmungsbäder Lamperts eine bessere subjektive Verträglichkeit als die Behandlung im Pyrostaten. Insgesamt sei beim menschlichen Carcinom - vielleicht mit Ausnahme des Melano-Sarkoms - eine eindeutige Wirkung der Hyperthermie weder als Alleinmaßnahme noch als Zusatztherapie verifiziert worden.

DALICHO 1957 hält es auf Grund der experimentellen und klinischen Erfahrung für unwahrscheinlich, tiefliegende Geschwülste des Menschen allein durch Wärme zu vernichten, allenfalls sei dazu die Kurzwelle geeignet.

Auch bei der Krebs-Mehrschritt-Therapie der Arbeitsgruppe um v. ARDENNE nimmt die Hyperthermiebehandlung Tumorkranker eine wesentliche Stellung ein. Die Absicht, Tumorzellen allein durch Extremhyperthermie zu zerstören, ist dabei schon lange verlassen. Heute geht v. ARDENNE nur noch bis etwa 40°C .

Der grundlegende Sinn der Mehrschritt-Therapie besteht in der multiplikativen Verkopplung karzinostatischer, karzinolytischer und karzinozid wirkender Faktoren. Ausgehend von dem Begriff einer Synkarzinogenese wurde von der Arbeitsgruppe v. ARDENNE und KIRSCH in Dresden die Möglichkeit einer genau programmierten Synkarzinolyse-therapie untersucht im Sinne von K.H. BAUER, wobei es darauf ankommt, geringste Unterschiede zwischen Carcinomzellen und normalen Zellen therapeutisch auszunutzen und evtl. durch entsprechende Maßnahmen zu verstärken (Selektivitätsanhebung).

Zusammenfassung der Literatur

1. Krebszellen sind wärmeempfindlich.
2. Krebszellen in vivo - bei Tier und Mensch - sind empfindlicher gegen Wärmeschädigung als das Gewebe, in dem sie wachsen.
3. Lokale Überwärmung kann unter geeigneten Bedingungen in der Lage sein, bösartige Geschwülste im Tierversuch, wie auch beim Menschen entgeltig zu heilen.
4. Allgemeine Ganzkörperhyperthermie hat in Tierversuchen tumorhemmende Wirkung. Dauerheilungen bei allg. Überwärmungsbehandlung beim Menschen sind bei malignen Tumoren wissenschaftlich nicht gesichert.
5. Ergebnisse der Kombinationsbehandlung von Hyperthermie und Röntgenstrahlen, Cytostatica oder Mehrschritt-Therapieverfahren sind schwer überschaubar. Sie sind nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen.

III. PROBLEMSTELLUNG

Die Hyperthermiebehandlung bösartiger Tumoren wurde sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen bereits oft versucht. Aber ebensooft wurde diese Behandlungsmethode wieder verlassen, weil sich überzeugende Erfolge, d.h. Dauerheilungen nicht erbringen ließen.

Alle Untersucher ziehen sich nach einiger Beschäftigung mit dem Problem auf den Standpunkt zurück, daß die Hyperthermie als Zusatzbehandlung sinnvoll und weiter zu untersuchen sei. Auf die alleinige Hyperthermie will sich aus verständlichen Gründen niemand verlassen, zumal radiologische und chemotherapeutische Verfahren hinreichend zur Verfügung stehen.

1. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen soll es sein, im Tierversuch zu klären, ob es allein durch ein geeignetes Hyperthermieverfahren (Dezimeterwelle) möglich ist, Dauerheilungen zu erreichen.
2. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sollen in Vergleich gesetzt werden zu den Ergebnissen eines konventionellen Tumortherapieverfahrens (3500 R Röntgenbestrahlung).

IV. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchstiere und Tierhaltung.

Als Versuchstiere wurden weiße, weibliche NMRI-Mäuse aus einem Gruppeninzuchtstamm der Tierzuchtanstalt Ivanowas aus Kisslegg/Allgäu verwendet. Das Tiergewicht betrug 18 ± 2 g. Die Tiere waren in Makrolonkäfigen (Größe: 37/22/15 cm) mit Deckeln aus verzinktem Stahldraht untergebracht. Es befanden sich maximal 10 Tiere in einem Käfig. Die Einstreu bestand aus Sägespänen. Zweimal wöchentlich wurden die Mäuse in frische Käfige umgesetzt. Die Lufttemperatur im Tierstall wurde thermostatisch konstant auf 22-25°C gehalten. Die Tiere wurden mit "sniff" Trockenmischfutter M 15 (Futtermühle Plange/Soest/Westf.) und Wasser aus Plastiktrinkflaschen ernährt. Dem Trinkwasser wurde zur Desinfektion 0,005 % Chloramin zugesetzt. Wasser und Futter ad libidum.

Nach einer Eingewöhnungszeit der Tiere von 7 Tagen wurde mit den Versuchen begonnen.

2. Tumorerzeugung.

Als Versuchstumor wurde das Ehrlich-Ascites-Carcinom gewählt, weil dieses in der Regel nicht metastasiert, sondern am Implantationsort als solider Tumor wächst. Nach drei Gesichtspunkten wurde der Ort der Tumorerzeugung festgelegt:

- a) Die vitale Belastung des Versuchstieres sollte möglichst gering sein.
- b) Die Behandlung und Kontrolle des Tumors sollte leicht möglich sein.
- c) Das Versuchstier sollte nicht die Möglichkeit haben den eigenen Tumor anzunagen. Deshalb erschien es am günstigsten, den Tumor in das Nackenbindegewebe der Maus zu überimpfen.

Als Methode der Tumorerzeugung wurde die Injektionsmethode gewählt. Von tumorgeimpften Spendermäusen, deren Geschwulst ein Volumen von etwa 1 ml erreicht hatte, wurde das Carcinom unter sterilen Bedingungen entfernt. Nach Isolierung der nekrotischen Anteile wurde es mit Hilfe einer Embryonenquetsche grob zerkleinert. Nach weiterer mechanischer Zerkleinerung in einem Mörser wurden die so erhaltenen Zellmassen mit Hank'scher Lösung im Verhältnis 1:5 suspendiert. 0,1 ml dieser Zellsuspension wurde dann mit einer Tuberkulin-Injektionsspritze in das Nackenbindegewebe der Versuchstiere injiziert. Bei einer Angehrate von etwa 80 % entwickelte sich bei den Versuchstieren nach ca. 8-10 Tagen ein Tumor mit dem durchschnittlichen Volumen von $1,0 \pm 0,5$ ml.

3. Tumormessung.

Für die Versuche wurden nur solche Tiere ausgesucht, deren Tumolvolumen nicht mehr als etwa 0,3 ml nach oben oder unten von der beabsichtigten Tumorausgangsgröße (1,0 ml) abwich. Bei Erreichen dieses Volumens wurde mit der Behandlung begonnen.

Die Tumorgröße wurde in der Regel jeden 2. Tag durch vergleichende Palpation mit Hilfe von sphäroiden Wachsphantomen (Vgl. Abb. 1) gemessen, die zuvor durch Wasserverdrängungsmessungen volumetrisch geeicht worden waren.

Zur Genauigkeit dieser Methode sei gesagt, daß durch häufiges Üben der vergleichenden Palpation eine weitgehend exakte Bestimmung des Tumolvolumen möglich wurde, was regelmäßig durchgeführte Stichproben bestätigten.

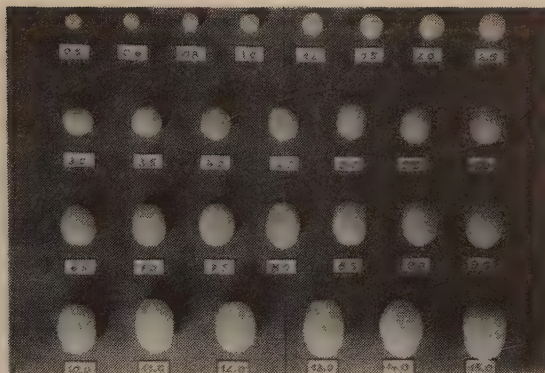


Abb. 1 : Wachsphantome zur Bestimmung des Tumorumfanges durch vergleichende Palpation (0,5-15,0 ml).

4. Methodik der Dezimeterwellenbehandlung.

a) Dezimeterwellengerät.

Zur Hyperthermie wurde ein Ultrahochfrequenzgenerator der Firma Siemens, Erlangen (433,92 MHz = 69 cm Wellenlänge in Luft) verwendet. Die Geräteleistung ließ sich von 50 Watt bei Stufe 1 auf 200 Watt bei Stufe 4 steigern. Zur Anwendung kam bei allen unseren Versuchen Stufe 3 = 150 Watt.

Die 69-cm-Welle eignet sich auf Grund der Phantommessungen von KEBBEL, KRAUSE und PÄTZOLD, sowie SCHMIDT und SONNTAG 1968 und ALM 1966 besonders für die Behandlung halbtiefliedender Prozesse, infolge der relativen thermischen Oberflächenentlastung.

Auch bei unseren Versuchen ging es darum, die Haut bzw. das Unterhautfettgewebe möglichst gering zu erwärmen, d.h. thermisch zu schonen, dagegen den Tumor selbst intensiv zu erwärmen. Während bei allen anderen äußeren Wärmeapplikationsverfahren stets ein Temperaturabfall von der Oberfläche nach der Tiefe zu stattfindet, er-

wärmen sich im ultrahochfrequenzelektromagnetischen Strahlenfeld auf Grund physikalischer Gesetzmäßigkeiten (Materialkonstanten usw.) 1-2 cm unter der Haut liegende Muskeln mehr als die Oberfläche. Insofern unterscheidet sich die Ultrahochfrequenzbehandlung doch erheblich von dem *ferrum caudens* des Hippokrates.

Die thermische Oberflächenentlastung ist durch Phantommessungen ausreichend bewiesen, auch unsere Temperaturmessungen (Vgl. Tab. III) zeigen sehr deutlich, daß die intratumorale Temperatur erheblich höher liegt als die Temperatur an der Tumeroberfläche.

Die Phantommessungen der oben genannten Autoren dienen nur zum Verständnis der Dezimeterwellenwirkung. Phantommessungen mit unserem Spezial-Rundfeldapplikator liegen nicht vor, zudem dürften die Verhältnisse bei der relativ kleinen Maus doch wesentlich vom Phantom abweichen, nicht allein aus physikalisch-geometrischen Unterschieden, sondern besonders auf Grund der durch den Blutstrom des lebenden Tieres erfolgenden Wärmeverteilung in den übrigen Körper (RUSCH und HENTSCHEL 1968). Ferner spielt die Motilitätswärme der Tiere eine wichtige Rolle, auf die an anderer Stelle noch eingegangen wird.

b) Technik der Dezimeterwellenapplikation.

Zur Hyperthermiebehandlung wurde ein kleiner Rundfeldapplikator von 3,8 cm Ø benutzt, der eigens zu diesem Zweck von der Firma Siemens gebaut worden war. Der Applikator wurde so über dem Tumor fixiert, daß er gerade noch dessen Oberfläche bzw. das Fell der Tiere berührte (Vgl. Abb. 2).

Wegen lokaler Überhitzung durch die Dezimeterwellen, waren metallhaltige Bestrahlungskäfige ungeeignet. Deshalb wurden Käfige aus Kunststoff konstruiert. Sie bestanden aus zwei Röhren, die teleskopartig ineinander zu schieben waren und oben eine schlitzzartige Öffnung für den herausragenden Tumor enthielten (Vgl. Abb. 3). Die Maus wurde in den Käfig gesetzt, der Tumor aus der

Öffnung herausgezogen und durch Zusammenschieben der Röhren fixiert. Das Kopf- und Schwanzende des Käfigs war mit ausreichend vielen Luftlöchern versehen.

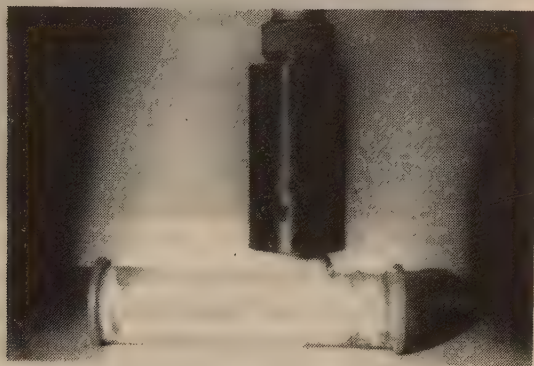


Abb. 2 : Die Dezimeterwellenapplikation auf den Nackentumor.

c) Dosierung und Temperaturmessungen.

Eine Dosierung der Hochfrequenzbehandlung in einer physikalischen Dimension, entsprechend etwa dem R (bzw. rad) bei der Behandlung mit ionisierenden Strahlen, gibt es nicht. Auch Feldstärkenmessungen und Apparateleistungsangaben in Watt geben höchstens die Größenordnung der Energie an, der das zu untersuchende Objekt ausgesetzt wird. Zur etwas exakteren Angabe der absorbierten Hochfrequenzenergie wären zwar grundsätzlich kalorimetrische Messungen bei gleicher Versuchsanordnung, etwa mit einem Elektrolyt- oder Fleischphantom möglich, aber auch diese Messungen könnten selbst nach sorgfältiger Ausschaltung aller Störfaktoren, nur die Energieverhältnisse im genannten Modell widerspiegeln.

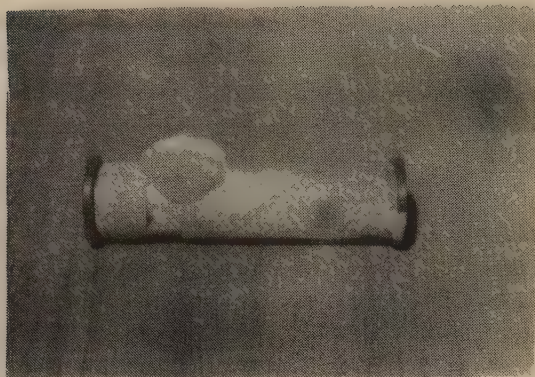


Abb. 3 : Behandlungskäfig. Teleskopartige Röhren, der Tumor ragt aus einer schlitzförmigen Öffnung heraus.

Am lebenden Tier liegen die Verhältnisse jedoch weit komplizierter, weil, wie bereits angedeutet, nicht nur die physikalisch absorbierte Hochfrequenzenergie von Bedeutung ist, sondern ebenso die Reaktion des Versuchstieres auf die Hochfrequenzbehandlung, also Motilitätswärme und Stoffwechselveränderungen, ferner die Thermoregulationsfähigkeit des lebenden Organismus.

Beim Menschen richtet man sich im wesentlichen nach der subjektiven Verträglichkeit (SCHLIEPHAKE 1960, BARTH und KERN). Daraus geht hervor, daß die Verträglichkeit Schwankungen unterworfen ist, was wir auch in unseren Tierversuchen feststellen konnten. Die Verträglichkeit hing ganz wesentlich von dem Verhalten der Versuchstiere ab. Ruhige Tiere vertrugen die Therapie besser als unruhige (Motilitätswärme). Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Untersuchungen. BARTH und GARKISCH geben an, daß sich narkotisierte Tiere unter KW-Therapie weniger stark erwärmen als andere. Die Ursache hierfür liegt nach SCHAEFER und SCHÄFER darin, daß die Motilitätswärme größer ist, als die passive Erwärmung durch die Hyperthermie.

Als einziges Maß, das einen sinnvollen Vergleich auch später für die evtl. Gültigkeit der Versuchsergebnisse auf menschliche Verhältnisse zulassen könnte, blieb also die Messung der Körper- bzw. Tumortemperaturen bei bzw. nach der Dezimeterwellenbehandlung.

Kontinuierliche Temperaturmessungen im Hochfrequenzfeld sind nur mit einem Quarzbenzolthermometer möglich. Dieses erwies sich aber unter unseren Versuchsbedingungen, wegen seiner Größe im Vergleich zu den relativ kleinen Tumoren und ihrer Zerstörung bei Messung in Tumormitte als ungeeignet und ergab nur ungenaue Messwerte. Deshalb wurden die Messungen unmittelbar nach der Hyperthermie mit der Thermistorsonde der Braun-Electronic-Werke durchgeführt. Dadurch war eine Temperaturbestimmung auf einer quadratmillimetergroßen Fläche möglich. Die Temperatur an der Tumoroberfläche wurde durch Auflegen der Sonde, die der Tumormitte durch Einführen der Sonde in einen vorher gelegten kleinen Hautschnitt, gemessen.

In allen Versuchen kam nur die Geräteleistung von 150 W (=Stufe 3) zur Anwendung. Im Hauptversuch wurde dabei stets 5 Min. mit Stufe 3 behandelt. Die erreichten Temperaturen sind in Tab. III wiedergegeben.

Ort der Messung	Vor der Hyperthermie	Nach 3 Min. Stufe 3	Nach 5 Min. Stufe 3
Tumoroberfläche	35-36	39-40	41-42
Tumormitte	37-38	40-41	43-44
Rektal	37-38	37-38	40-41

Tab. III : Temperaturmessungen (°C)

Die Schwankungsbreite der Messwerte war jedoch recht groß, wohl wesentlich mitbedingt durch unterschiedliches Verhalten der Tiere, durch nicht exakt identische Lokalisation der Thermistorsondenspitze und durch die Störanfälligkeit der Meßapparatur.

5. Methodik der Röntgenbestrahlung.

a) Bestrahlungsgerät.

Das Bestrahlungsgerät war die Materialprüfanlage " MG 150 " der Firma C.H.F. Müller, Hamburg, die nach Angaben von BARTH und Mitarbeitern 1964 so umgebaut worden war, daß damit Tierbestrahlungen vorgenommen werden konnten. Der Röhrenstrom des Gerätes wurde durch eine in den Röhrenstromkreis geschaltete Dosisintegrationsvorrichtung des Simplex-Dosimeters (Physikalisch-Technische-Werkstätten, Freiburg) automatisch abgeschaltet, sobald die gewählte Dosis einer Mikroschlauchkammer, die dem Tumor bei der Bestrahlung aufgelegt wurde, erreicht war.

Einstellwerte des Bestrahlungsgerätes:

Röhre	: MÖD 150 BE	Halbwertsschicht	: 0,65 mm Cu
Röhrenspannung:	150 KV	Tubus	: $\varnothing$ 2,5 cm
Stromstärke	: 11,5 mA	Fokus-Hautabstand:	15 cm
Filter	: 0,5 mm Cu	Dosisleistung	: 320 R/min.

b) Bestrahlungstechnik.

Als Bestrahlungsmethode wurde die bilaterale Tangentialbestrahlung gewählt, um eine starke Belastung der Versuchstiere zu vermeiden. PFEIFF fand bei tierexperimentellen Untersuchungen, daß sich die Tangentialbestrahlung bei gut abgrenzbaren Tumoren, zu denen auch das solide Ehrlich-Ascites Carcinom zu zählen ist, besser eignet als die Nahbestrahlung. Durch dosimetrische Vergleiche stellte er fest, daß die tumortragende Maus bei der Nahbestrahlung mehr durch die direkte Mitbestrahlung des Körpervolumens leidet, als durch die Streustrahlung

bei der Tangentialbestrahlung. Die Absterberate der Versuchstiere wird nach PFEIFF durch die Streustrahlung nicht beeinflusst. Es ist jedoch wichtig, daß jeweils die Hälfte der Einzeldosis nacheinander von beiden gegenüberliegenden Seiten des Tumors eingestrahlt wird.

Zur Fixierung der Tiere während der Bestrahlung wurden Zinkkäfige verwendet, die nach dem gleichen Prinzip zu handhaben waren wie die Hyperthermiekäfige. Durch Zusammenschieben der Käfigteile gelang es weitgehend, den exophytisch wachsenden Tumor vom übrigen Körper abzugrenzen und isoliert zu bestrahlen. Die Mitbestrahlung größerer Körperabschnitte des Tieres wurde durch einen 3 mm starken Bleimantel, der dem Bestrahlungskäfig vor und hinter dem Tumor aufgelegt wurde, verhindert. Zusätzlich wurde das Versuchstier noch durch eine zwischen Käfig und Bestrahlungsanlage senkrecht stehende 7 mm dicke Bleiplatte vor Mitbestrahlung geschützt (Vgl. Abb. 4). Nach der halben Einzeldosis wurde der Käfig gewendet, um die zweite Hälfte der Dosis von der anderen Seite einzustrahlen.

Die Bestrahlungen der Versuchstiere erfolgten im 48-Stunden-Rhythmus, weil sich nach BARTH, GRAEBNER und WACHSMANN bei Versuchen mit dem Ehrlich-Ascites Carcinom und dem Sarkom 180 hinsichtlich der Tumorbefruchtung und der Überlebensrate eine Pausendauer von 48 Stunden als optimal erwiesen hatte.

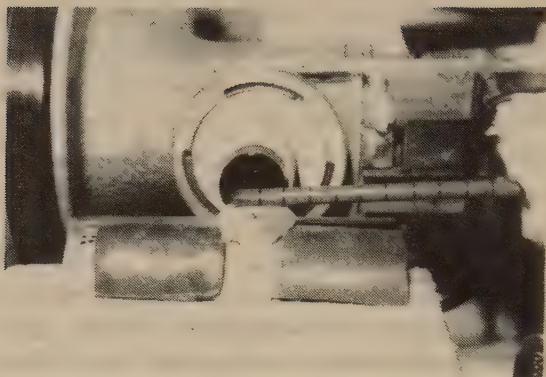


Abb. 4 : Röntgenbestrahlungsanordnung bei der
Tangentialbestrahlung.

c) Dosierung.

Die Dosierung betrug konstant 3500 R, verabreicht in 10 Einzeldosen im 48-Stunden-Abstand. Die ganze bestrahlung erstreckte sich somit über 20 Tage.

6. Versuchsanordnung.

In einer Übersicht ist die Zahl der Tiere in jeder Versuchsgruppe, der Versuchszweck und die jeweilige Behandlungsform angegeben.

Versuchsgruppe	Tierzahl	Tumor- behandlung	Versuchszweck
Kontrollen	118	-	Tumorstadiums- kontrolle
Bestrahlungs- gruppen	98	3500 R (10x350 R jeden 2. Tag)	Wirkung der Röntgen- Bestrahlung auf Tum.-Wachstum u. Absterberate
Hyperthermie intensiv	78	10x5 Min. Stufe 3 Dezimeter- welle	Wirkung der Hyperthermie auf Tum.-Wachs- tum u. Absterbe- rate.
Hyperthermie schwach	30	10x3 Min. Stufe 3 Dezimeter- welle	Wirkung geringer Hyperthermie auf Tum.-Wachstum u. Absterberate.

Tab. IV : Versuchsübersicht (Hauptversuch=324 Tiere)

7. Testkriterien.

Es sollte unter den verschiedenen Bedingungen folgendes beobachtet werden:

- a) die Tumorentwicklung (Volumen in ml)
- b) die Absterbe-bzw. Überlebensrate (%)

8. Versuchsverlauf

Zu Beginn der Untersuchungen befanden sich die 324 Versuchstiere in einem guten Allgemeinzustand. Die Fellpartie über dem Tumor, dessen Ausgangsgröße zu Versuchsbeginn auf $1,0 \text{ ml} \pm 0,3$ festgelegt worden war, zeigte keinerlei krankhafte Veränderungen. Erst im Verlauf des stetigen Tumorwachstums, traten bei der überwiegenden Zahl der Mäuse zuerst lokalisierter Haarausfall über dem Tumor, dann Ulzerationen auf. Eine spontane Rückbildung der Tumoren wurde in keinem Fall bei den Kontrolltieren beobachtet. Hinsichtlich der Todesursache war festzustellen, daß es bei den meisten Tumorträgern nach Erreichen einer kritischen Tumorgröße von ca. 8 bis 12 ml, zu einem Querschnittsyndrom im Halsmarkbereich kam, das u.a. eine schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten verursachte. Hierdurch konnten sich die Tiere nicht mehr aufrichten und das über ihnen lagernde Futter und Wasser erreichen, so daß bei den ohnehin stark geschwächten Versuchstieren meistens 1-2 Tage später der Tod eintrat.

Die Röntgenbestrahlung wurde von den Tieren gut vertragen, so daß an den Folgen der Therapie keine Maus verendete. Haarausfall und Ulzerationen traten bei den Bestrahlungstieren, entsprechend dem etwas langsameren Tumorwachstum, erst einige Tage später auf als bei den Kontrolltieren.

Die intensive Hyperthermie vertrugen die Tiere schlecht. Obwohl die Mäuse bereits eine halbe Stunde vor Bestrahlungsbeginn an das Geräusch des Dezimeterwellengenerators gewöhnt worden waren, erregten sich viele Tiere, nachdem sie in den Käfig gesetzt worden waren. Der "Immobilisationsstress" spielt hierbei neben der direkten Dezimeterwellenwirkung sicherlich eine erhebliche Rolle. Als direkte Hyperthermiefolge starben 18 von 78 Versuchstieren, d.h. 23,1 %. Fast jede 4. Maus hat die Hyperthermiebehandlung also nicht überstanden. Dabei ist sicherlich die bei der Dezimeter-

wellenapplikation auf den Nackentumor nicht zu vermeidende Miterwärmung des ZNS von besonderer Bedeutung (STRASBURGER und SCHLIEPHAKE 1934).

Bei den übrigen Tieren trat nach der 2. oder 3. Hyperthermiebehandlung eine Tumorulzeration auf. Die Tumoren waren damit entweder ganz verschwunden oder nur noch zu Resten palpabel, die aus technischen Gründen nicht mehr behandelt werden konnten. Die Geschwülste, die nicht aufgebrochen waren, wurden hart und krustig. Die Haut an der Oberfläche zeigte Nekrosen; sie war nach anfänglicher ödematöser Schwellung eingetrocknet und blauschwarz gefärbt. Nach 2-4 weiteren Behandlungen nekrotisierten und ulzerierten in der Regel auch diese Tumoren. Am Boden des Ulkus zeigte sich in einigen Fällen die Muskulatur, die frisch aussah und keinerlei Zeichen von Verbrennung trug. Nach der Ulzeration bildete sich an der Stelle des ursprünglichen Tumorbettes ein Schorf, der nach 5 bis 10 Tagen abfiel, so daß ein narbiger Hautersatz sichtbar wurde. In diesem Stadium waren die Tiere zunächst geheilt (Abb. 5).



Abb. 5 : Tumormaus, 8 Tage nach Hyperthermie.
(Schorf im Nacken)

Nach 5 bis 10 weiteren Tagen entwickelte sich jedoch in vielen Fällen in der Randzone des Ulzerations- bzw. Narbengebietes ein Tumorrezidiv. Das Carcinom wuchs dann nicht mehr rundlich lokalisiert an der Oberfläche, sondern wucherte diffus an den Seiten des ursprünglichen Tumorbettes in die Tiefe. Eine Weiterbehandlung des Rezidivs war wiederum aus technischen Gründen nicht möglich, weil der Tumor nicht mehr erfasst und fixiert werden konnte. Sämtliche Tiere mit einem Rezidiv starben. Ein Teil der Tiere blieb jedoch dauernd rezidivfrei, also geheilt durch die Hyperthermiebehandlung (18 von 78 Tieren, d.h. 23 %, s. unter Ergebnisse).

Zu vermerken ist, daß im allgemeinen nicht 10 mal, sondern nur 2 bis 3 mal hyperthermiert werden mußte, um die Tumoren zu zerstören. Falls kein Rezidiv auftrat, war die Heilungstendenz der Hautdefekte (im Vergleich etwa zu einem Röntgenulcus) ausgesprochen gut.

Bei der Versuchsgruppe, die nur einer relativ schwachen Hyperthermiebehandlung unterzogen wurde (3 Min. Stufe 3), so daß nur mäßige Temperaturerhöhungen auftraten (Vgl.Tab. III), sahen wir nur vereinzelt anfängliche Tumorulzerationen, die bei intensiver Hyperthermie sehr früh aufgetreten waren. Meist zeigte sich nach 4 bis 5 Behandlungen eine Hautschwärzung und Haarausfall. Nach einer weiteren Sitzung traten in einigen Fällen Ulzerationen, in anderen krustige Verhärtungen der Tumoren auf, die nach 1 bis 2 weiteren Behandlungen auch ulzerierten. Jedoch handelte es sich nicht, wie bei intensiver Hyperthermie, um eine vollständige Ulzeration der gesamten Tumors, sondern nur um eine teilweise Perforation. Die geringe Hyperthermie erwies sich als besser verträglich. Gestorben sind unter bzw. infolge der Hyperthermiebehandlung nur 4 von 30 Tieren, d.h. 13,3 % .

Leider konnten die Tiere dieser Versuchsreihe nicht ähnlich lange (90 Tage) wie bei intensiver Hyperthermie beobachtet werden, weil eine Ectromelie im Tierstall ausbrach, sodaß sämtliche Tiere, d.h. der gesamte Tierstallbesatz, aus Sicherheitsgründen getötet werden mußte. Die Tiere wurden am 6. Tag nach Beendigung der Therapie getötet. Manifest erkrankt war zu diesem Zeitpunkt keines der im Versuch befindlichen Tiere.

V. E R G E B N I S S E

Als Kriterien des Behandlungserfolges dienten die Überlebensrate und das mittlere Tumolvolumen. Diese beiden Größen sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 6-9) kurvenmäßig erfasst. Die Volumenkurven sind das Ergebnis von Mittelwertberechnungen aller Tumorvolumina zum jeweiligen Zeitpunkt der Größenbestimmung.

Der plötzliche Abfall der Volumenkurven gegen Ende des Versuches ist ein statistisches Kunstprodukt, das dadurch zustande kommt, daß gegen Ende der Versuche immer weniger Tiere vorhanden sind und die Größe des Mittelwertes von den Tieren bestimmt wird, deren Tumoren noch relativ klein geblieben sind. Stirbt nun eines der Tiere mit großem Tumor, so kommt es zum Kurvenabfall. Es handelt sich also nicht um einen Behandlungserfolg. Das beschriebene Phänomen erwähnen auch BARTH et al. 1964.

1. Kontrollgruppe (Tumorstudiumskontrollen)

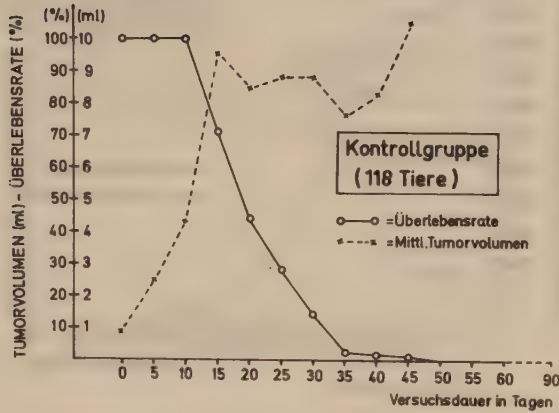


Abb. 6 : Kontrollgruppe

Die Gruppe der Tumorstudiumskontrolle erfaßt 118 Tiere. Das Wachstum nimmt rasch zu, bereits am 11. Tag starben die ersten Tiere. Nach 50 Tagen war kein Tier mehr am leben, d.h. jedes Tier mit einem Tumor ist ohne Behandlung am Tumor gestorben.

2. Bestrahlungsgruppe (3500 R)

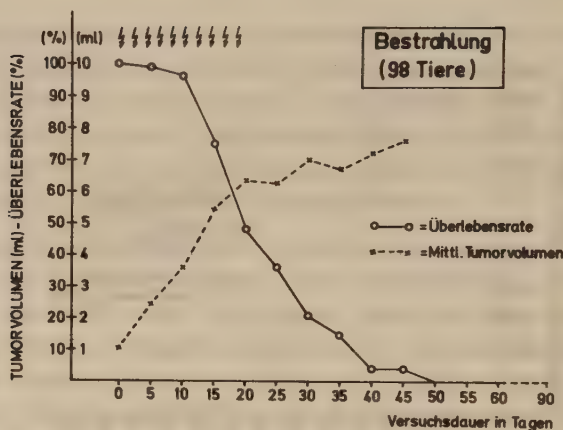


Abb. 7.: Bestrahlungsgruppe (3500 R Tangentialbestrahlung)

Die Ergebnisse bei der mit 3500 R bestrahlten Versuchsgruppe unterscheiden sich nur unwesentlich von der Kontrollgruppe. Die Absterbekurve verläuft weniger steil entsprechend der ebenfalls etwa verzögert ansteigenden Tumolvolumenkurve. Geheilt wurde auch hier kein einziges Tier, d.h. 100 % der Tiere sind trotz Röntgenbestrahlung am Tumor gestorben. Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Tumor war ausgesprochen gering. Heilungen verzeichneten wir damit im Gegensatz zu H. und M. LANGENDORFF 1943 nicht.

3. Intensive Hyperthermie.

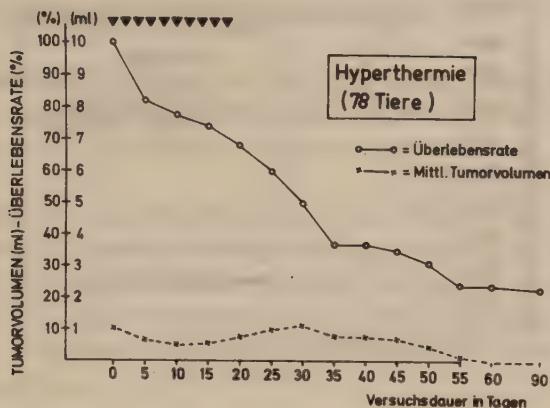


Abb. 8 : Intensive Hyperthermie.

Die intensive Hyperthermiebehandlung, die zu kurzfristigen intratumoralen Temperaturen von $43-44^{\circ}\text{C}$ und $40-41^{\circ}\text{C}$ rectaler Temperatur bei der Maus führt, ist in der Lage, bereits nach einigen Behandlungen das mittlere Tumorumfang unter die Ausgangswerte zu senken. Bei einem Teil der Tiere kommt es nach Absetzen der Hyperthermiebehandlung zu einem Rezidiv. Jedoch bleiben 23 % der Tiere für dauernd rezidivfrei, d.h. geheilt. Allerdings haben ebenfalls 23,1 % der Tiere die intensive Hyperthermiebehandlung nicht überstanden, sondern sind an deren Folgen gestorben.

4. Geringe Hyperthermie.

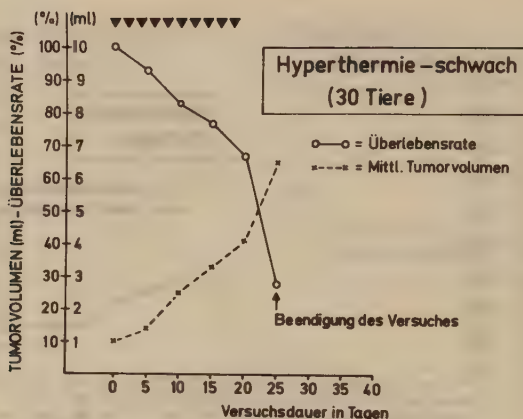


Abb. 9 : Schwache Hyperthermie.

Da bei intensiver Hyperthermie ein Teil der Tiere an den Behandlungsfolgen gestorben war, sollte eine weitere Versuchsgruppe mit geringerer Hyperthermie behandelt werden. Dabei ergab sich eine weit bessere Verträglichkeit der Überwärmungsbehandlung. Es verstarben nur 4 Tiere, die eine sehr stark ausgeprägte Abwehrreaktion in den Bestrahlungskäfigen zeigten, während der Hyperthermieapplikation. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verhielt sich das Tumorstadium etwas langsamer, zeigte jedoch keine Abnahme. Nach Beendigung der Therapie wuchs der Tumor rascher, ein Großteil der Tiere starb in dieser Phase. Insgesamt unterscheidet sich der Versuchsverlauf bei geringer Hyperthermie von den Kontrollen nur durch eine gewisse Verzögerung des Tumorstadiums. Heilungen waren in keinem Fall zu erwarten, weil sämtliche Tiere bei Versuchsende große Tumoren bzw. Rezidive zeigten.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Ohne Behandlung sind alle Tiere (100 %) am Ehrlich-Ascites Carcinom gestorben.
2. Röntgenbestrahlung mit 3500 R brachte lediglich eine geringe Verzögerung des Tumorwachstums. Auch hier sind alle Tiere am Tumor verendet.
3. Intensive Hyperthermie heilte 23 % der Tiere für dauernd. Intensive Hyperthermie, die in der Lage ist, rund 1/4 der Tiere für dauernd zu heilen, erweist sich für die Versuchstiere als sehr belastend. Ein Teil der Mäuse stirbt an den Folgen der Hyperthermiebehandlung.
4. Geringe Hyperthermie, die gefahrlos vertragen wird, ist nicht in der Lage, Dauerheilungen zu erzielen.

VI. DISKUSSION

Daß Tumorzellen wärmeempfindlich sind, ist in der Literatur hinreichend belegt.

1. Zur Frage athermischer Hochfrequenzwirkungen.

Es wurde jahrzehntelang von einer spezifischen-elektrischen Wirkung der Ultra-Hochfrequenz-Behandlung gesprochen, von einer athermischen neben einer thermischen. Besonders in der Anfangszeit der Hochfrequenz-Behandlung glaubten verschiedene Untersucher solche athermische Wirkung festgestellt zu haben. Es würde zu weit gehen, alle diese Untersuchungen erneut hier anzuführen. Die Ansichten in der Literatur sind auch heute noch widersprechend (Lit. bei SCHLIEPHAKE 1960).

Nahezu alle sog. spez. elektrischen Wirkungen sind heute als eine Wärmewirkung geklärt. Tumorrückbildungen ohne Erwärmung sind in der Literatur nirgends beschrieben (Lit. bei LANGENDORFF H. und M.).

Primär sind es bei der Hochfrequenz-Behandlung die elektromagnetischen Kräfte, die an den Ionen und anderen elektrisch-polaren Gewebsbestandteilen angreifen. Sie bewirken, daß sich insbesondere die polaren Eiweißketten des Protoplasmas (Gewebsdipole) in die Richtung des jeweils herrschenden Feldes einstellen müssen. Da sich im hochfrequenten Wechselfeld - bei der 69 cm Welle 433 Mill. mal/sec. - die Richtung des Feldes ändert, müssen die Gewebsdipole diese Bewegung mitmachen. Als " Sekundärerscheinung " tritt die Wärmewirkung auf, infolge der Reibung der sich sehr rasch bewegenden Gewebsdipole. Ohne diese Reibung würden die Bewegungen der Gewebsdipole weitgehend verlustlos erfolgen.

Daß die Veränderungen im Bereich der Gewebsdipole, also Pendeln oder Rotation, je nach Strukturhaftung, im Hochfrequenzfeld das Primäre sind, soll hier ausdrücklich

betont werden. Durch diese Resonanz im molekularen Bereich wird ein bestimmter Prozentsatz der zugeführten elektromagnetischen Energie in kalorische Energie umgesetzt. RAJEWSKY nennt diesen Vorgang " Mikro-Erwärmung ". Es ist deshalb eigentlich gar nicht verständlich, wie-so man Wärme und sog. wärmeunabhängige Hochfrequenz-Wirkungen voneinander trennen will. Die Wärme besteht nach physikalischer Definition in der kinetischen Energie der Moleküle. Bei Hochfrequenz-Behandlung ist dieser Vorgang gewissermaßen umgekehrt. Den Gewebisdipolen wird im Hochfrequenzfeld eine kinetische Energie aufgezungen, die zwangsläufig durch Reibung mit der nicht bewegten Umgebung mit Wärmebildung einhergeht.

Der Unterschied der Hochfrequenz-Erwärmung gegenüber rein physikalischer Wärme besteht darin, daß bei letzterer die kinetische Energie der Moleküle völlig ungerichtet ist (Braun'sche Molekularbewegung), bei der durch Hochfrequenz induzierten Wärme jedoch gerichtet, und zwar in jedem Moment der Feldrichtung entsprechend. Die Hochfrequenzwirkung besteht also gewissermaßen aus einem sehr hochfrequenten Rütteln am Molekular- und Kolloidverband. Erinnt sei an die bereits 1935 von HAUSSER, KUHN und GIRAL am Sphingomyelin-Molekül nachgewiesenen Pendelbewegung von Seitenketten. Nach HELLER und Mitarb. 1959 besteht auch die Möglichkeit, daß im Zellinneren Chromosomen und Mitochondrien im KW-Feld je nach ihrer Ladungsverteilung in eine bestimmte Ordnung gebracht werden.

Insofern sind die Kenntnisse über spezifische Hochfrequenz-Wirkungen noch im Fluß. Athermische Wirkungen kann es aber auf Grund physikalischer Überlegungen nicht geben, weil jede Resonanz im molekularen Bereich zwangsläufig mit Erwärmung einhergeht.

2. Thermopenetration

Unabhängig davon, wie eng oder wie weit die sog. spezifischen Ultra-Hochfrequenz-Wirkungen definiert werden, hat die Hochfrequenz gegenüber jeder anderen Wärmetherapie entscheidende Vorzüge.

Während bei anderen Wärmeapplikationsverfahren die Energie primär durch Strahlung oder Leitung auf die Körperoberfläche übertragen wird und von außen her entweder per continuitatem oder über cutiviscerale Reflexe zu einer hyperämisierenden Erwärmung tiefer gelegener Organe führt, liegen bei der Hochfrequenztherapie die Verhältnisse völlig anders.

Die Hochfrequenz läßt in der Tiefe des Organismus - ohne daß die physiologischen Thermorezeptoren der Haut adäquat reagieren und gegenregulieren können - relativ große elektromagnetische Energiemengen in kalorische Energie umsetzen.

Die Oberfläche wird unter geeigneten Bedingungen thermisch weitgehend entlastet. Auf Einzelheiten bezüglich der Oberflächenentlastung bei den verschiedenen medizinisch verwendeten Frequenzen und bei verschiedenen technischen Hochfrequenzapplikationen kann hier nicht eingegangen werden. Phantomuntersuchungen liegen hinreichend zum Beweis der Oberflächenentlastung vor (Lit. bei KRAUSE 1968, KEBBEL, KRAUSE und PÄTZOLD 1964, OTT und Mitarb. 1966, RUSCH und HENTSCHEL 1968). Für unsere Versuche hatte sich dabei die 69 cm-Welle als zweckmäßig erwiesen. Die stärkere Erwärmung des Tumorrinneren gegenüber der darüberliegenden Haut sprechen für die Oberflächenentlastung auch im Tierversuch (s. Tab. III). Mit der Hochfrequenzbehandlung läßt sich also eine Tiefenwirkung erreichen, wie sie mit keinem anderen Mittel außer mit ionisierenden Strahlen möglich ist. GELLHORN 1928 nannte diesen Effekt für den Kurzwellenbereich " Thermopenetration ".

Im Vergleich zur normalen physikalischen Erwärmung ist es als wesentlicher Vorteil der Hochfrequenzbehandlung maligner Tumoren anzusehen, daß die Hochfrequenztherapie gut steuerbar ist, d.h. sofort abschaltbar. Das wesentliche jedoch ist, daß sich unter geeigneten technischen Bedingungen (Frequenz, Applikatur, Intensität) das Dosismaximum (= größte Erwärmung) weitgehend auf den Herd konzentrieren läßt, eine Forderung, die in der Radiologie die Grundlage jedes therapeutischen Handelns ist.

Wenn auch die Verhältnisse bei lebenden Organismen infolge des Wärmeabtransportes durch den Blutstrom hier nicht in allen Punkten den Ergebnissen der Phantommessungen entsprechen (LEHMANN et al. 1964), so läßt sich zunächst allgemein aussagen, daß eine Verlagerung des Dosismaximums von der Oberfläche weg in die Tiefe möglich ist.

3. Wie kommt die Tumorzerstörung bei unseren Versuchen zustande?

a) Zunächst zu einer wichtigen Frage:

Handelt es sich bei den vorliegenden Untersuchungen um eine lokale Hyperthermie oder um eine Ganzkörpererwärmung?

Wie aus der Methodik ersichtlich, wurde ein eigens für diese Versuche konstruierter Applikator lokal auf den Nackentumor aufgesetzt. Wie die Tabelle der Temperaturmessungen zeigt (Tab. III), stieg die intratumorale Temperatur stark an. Es blieb jedoch nicht aus, daß auch der übrige Tierkörper (Vgl. Rectaltemperatur) erwärmt wurde. Einerseits wurde durch den Wärmeabtransport aus dem Tumor mit dem Blutstrom die Wärme in den übrigen Körper verteilt, zumal das Tumolvolumen im Verhältnis zum übrigen Körper relativ groß war, also bei Versuchsbeginn ca. 1 ml im Vergleich zu 18 ml Gesamtvolumen der Tiere. Zum anderen ließ es sich nicht vermeiden, daß auch die Tumorumgebung und das Tumorbett dem direkten Dezimeterwellenfeld ausgesetzt wurde, besonders bei einschmelzendem Tumor unter der Behandlung.

Die Behandlung war demnach eine überwiegend lokale.

b) Über die Steigerung der körpereigenen Tumorabwehr durch die Hyperthermie wurde lange diskutiert. Gemeint sind hier nicht Experimente, die etwa durch Hypophysendurchflutung versuchen, hormonale Reserven zu mobilisieren bzw. das Tumorwachstum zu beeinflussen (SCHLIEPHAKE 1960, GORLITZER v. MUNDY 1966). Für solche Versuche gibt es unter dem Eindruck der Hormonabhängigkeit verschiedener Tumoren einige Berechtigung.

Eine greifbare, wissenschaftlich oder statistisch nachweisbare Steigerung der körpereigenen Tumorabwehrkraft (LAMPERT 1965) etwa den Ergebnissen der immunologischen Tumorabwehr entsprechend, ist bisher für die allgemeine Überwärmungsbehandlung nicht bewiesen.

c) Denkbar für unsere Ergebnisse ist eine Schädigung
des Tumorbettes.

Für die Wirkung ionisierender Strahlen auf maligne Tumoren ist lange bekannt, daß neben der direkten tumorzerstörenden Wirkung auch die Beeinflussung des Tumorbettes durch die Strahlentherapie von Bedeutung ist.

VERMUND 1959 konnte bereits zeigen, daß eine Vorbestrahlung des Tumorbettes vor der Tumortransplantation einen ganz erheblichen, retardierenden Einfluß auf das Tumorwachstum hatte, wenn auch eine Verhinderung des Angehens nicht möglich war.

Nach Untersuchungen von BARTH, GRAEBNER und STRÖSSEN-REUTHER 1960 und BARTH, CARL, GRAEBNER und WINTER 1964 ist die Wirkung einer Röntgenbestrahlung auf den Tumor auch besonders von dem Verhalten des Tumorbettes abhängig. Insbesondere sind es hier offensichtlich die Gefäße und Kapillaren, die über die O_2 -Versorgung der Tumorzellen von grundlegender Bedeutung für das Tumorwachstum zu sein scheinen.

Analoge Verhältnisse liegen bei der Schädigung der foetalen Entwicklung von Säugetieren unter Röntgenbestrahlung der Mutter vor. Auch hier ist die Eibett-schädigung bzw. Störung der Plazentagefäße von grundlegender Bedeutung (KNOPP und TRAUTMANN 1959, Lit. bei HOFMANN und DIETZEL 1966). Auch bei der von uns durchgeführten Dezimeterwellenhyperthermie der Geschwülste ist nicht nur der Tumor direkt, sondern auch das " Tumorbett " einer intensiven Wärmewirkung ausgesetzt. Besonders bei extremer Temperatur ist keinesfalls mit einer Verbesserung der Durchblutungsgröße im hochfrequenzdurchfluteten Organ zu rechnen, wie Untersuchungen von BARTH und HEINZE 1957 zeigen. Es kommt eher zu Stasen und veränderter Durchblutung, so daß eine Tumorstoffwechselbeeinflussung und evtl. Tumorwachstumshemmung denkbar ist. Für die Entstehung von Fruchtschäden nach KW-Behandlung muß dieser pathogenetische Mechanismus als bewiesen gelten (DIETZEL und KERN 1970, MENKHAUS 1967, 1969).

Auch für die große Bedeutung der Reaktion des Tumorbettes bei Hyperthermie gibt es Hinweise im Schrifttum. So zeigen Versuche von CRILE 1963, daß implantierte Tumoren weniger durch die Hitze selbst, sondern durch die "Entzündungsreaktion" des Tumorbettes nach der Hyperthermie zerstört werden.

d) Direkte Tumor-Zellschädigung.

Für die ganz im Vordergrund stehende direkte Tumorzellschädigung unter der Dezimeterwellenbehandlung sprechen die hohen intratumoralen Temperaturen (s. Tab. III) bei Hyperthermieende. Dabei dürften die in der Zelle selbst erreichten Temperaturen noch höher sein, dann infolge der oben geschilderten physikalischen Grundlagen greift die Ultra-Hochfrequenz direkt am Zellinneren an. Das Zellinnere erwärmt sich weit mehr als das umgebende Plasma, wie Modellversuche von SCHLIEPHAKE bereits 1929 gezeigt haben. Zwar dürfte die Temperatur der Einzelzelle bei geringer Energiezufuhr nicht sehr hoch über der Umgebungstemperatur liegen, weil infolge des Wärmegefälles nach der Umgebung Wärme abgegeben wird. Bei sehr hoher lokaler Energiezufuhr, wie das bei unseren Versuchen der Fall war, dürfte jedoch die Wärmeabgabe geringer sein als die Wärmezufuhr, so daß die Zellinnentemperatur sicherlich noch höher liegt als die gemessene mittlere Gewebstemperatur (sog. "Punktwärme"). Besondere Eigenschaften der lebenden Zelle kommen noch hinzu, die nicht allein physikalischen Energieabsorptionsgesetzen gehorchen.

4. Selektive Thermosensibilität rasch wachsender Gewebe, im Gegensatz zu reifen Gewebe.

In der Vergangenheit wurde und wird oft eine selektive Wirkung der Hochfrequenzbehandlung vermutet, und zwar wegen physikalischer Grundlagen, so einerseits die Frequenz, andererseits die Materialkonstanten (Leitfähigkeit und Dielektrizitätskonstante) des behandelten Gewebes. Kaum wurde jedoch die selektive Empfindlichkeit der Einzelzelle berücksichtigt. Hierin unterscheiden sich unsere Vorstellungen über den Angriffspunkt der Hyperthermiebehandlung maligner Erkrankungen grundsätzlich von der Vorstellung von v. ARDENNE. V. ARDENNE betrachtet das Zellkollektiv, den Tumorverband und die Stoffwechseläußerung einer Zellgruppe (Kultur). Der Angriffspunkt der Therapie scheint uns die Einzelzelle zu sein. Für die Einzelzelle gibt es - und darauf kommt es bei der Tumorzerstörung an - keine graduellen Schädigungen. Das ist für die somatische Schädigung nach den Erkenntnissen der Strahlenbiologie außer Zweifel, während bezüglich genetischer Schäden eine Summation geringer subletaler Röntgendosen nach wie vor möglich erscheint.

Bezüglich der Wärmeschädigung und auch für die Hochfrequenztherapie gilt für die Zelle das Alles-oder-Nichts-Gesetz. Entweder eine Zelle übersteht oder geht zu grunde. Es hat sich gezeigt, daß wie in der Strahlenbiologie gerade diejenigen Zellen selektiv gegen Wärme empfindlich sind, die die größte Zellteilungsrate aufweisen, d.h. die am schnellsten wachsen.

Wir stützen diese Behauptung auf folgende Beobachtungen:

- a) HAALAND 1903 konnte in vitro bei einem Misch tumor, einem Carcino-Sarkom, durch Erhitzung von $2-3^{\circ}\text{C}$ die rasch wachsende Sarkomkomponente eliminieren, während die langsam wachsende Ca.-Komponente überlebte.
- b) Lang bekannt ist die Tatsache, daß Spermatogonien und Oogonien in der frühesten Entwicklung sehr wärmeempfindlich sind. Intraabdominelle Lage der Hoden

z.B. bedingt immer ein funktionsloses Keimepithel, d.h. Sterilität. So wurde bei einer großen Anzahl von Gonorrhoeerkrankten der amerikanischen Armee, die in der vorantibiotischen Ära 10 Stunden lang auf 42°C hyperthermiert worden waren, für 50 Tage eine Aspermie beobachtet (SELAWRY 1957, PROCOPE 1965).

- c) Geradezu ein Musterbeispiel für die selektive Wärmeempfindlichkeit des wachsenden Gewebes sind die Untersuchungen von WISE, CASTLEMAN und WATKINS 1949 (klinische Beobachtungen und Tierversuche). Sie fanden bei Mikrowellenbestrahlung jugendlicher Individuen eine ausgeprägte Schädigung speziell der Knochenwachstumszone, so daß schwere Destruktionen resultierten.
- d) Noch deutlicher zeigen die Untersuchungen von DIETZEL 1966, HOFMANN und DIETZEL 1966 sowie DIETZEL und KERN 1970 die streng selektive Thermosensibilität der rasch wachsenden embryonalen Zellen. Durch Kurzwellenhyperthermie schwangerer Ratten gelang es, eine große Anzahl gezielter Mißbildungen zu erzeugen, wobei der jeweilige Mißbildungstyp sehr exakt der teratogenetischen Determinationsphase zum Zeitpunkt der KW-Behandlung entsprach. Diese Untersuchungen ergeben ganz zweifelsfrei, daß nicht nur der Embryo an sich oder übertragen " der Tumor " wärmeempfindlich ist, sondern darüber hinaus selektive Empfindlichkeitsspitzen dort liegen, wo Einzelzellen sich rasch teilen, also z.B. bei sich entwickelnden Organanlagen.

5. Gefährdung des Tumorträgers bei "kurativer Hyperthermie".

Dosisabhängigkeit bei Tumorrückbildung.

LOB beobachtete bereits 1929 folgendes: Die Geschwülste (Ehrlich-Carcinom der Maus und Jensens Sarkom der Ratte) vergrößerten sich trotz vielfacher Behandlung, ohne irgentwelche Einwirkungen zu zeigen, wenn die Feldstärke so gewählt worden war, daß die Behandlung von den Tieren anstandslos ertragen wurde. Erst bei Anwendung so großer Feldstärken, daß Hilfsmittel notwendig wurden, um dem Tod der Tiere durch Hyperthermie zu verhüten, gelang es Hitzekoagulationen im Tumor zu setzen. Jedoch konnten dadurch die Geschwülste weder völlig vernichtet werden, noch gelang es, das Leben der behandelten Tiere wesentlich zu verlängern.

CHRANOWA 1948 fand bei Hyperthermierung von Ehrlich-Ascites-Mäusen, daß schwache Kurzwellenbehandlung mit 150 Watt nur eine vorübergehende Verlangsamung des Tumorzustands zeigt. Erst bei höherer Intensität (300 Watt), die für einen großen Teil der Tiere tödlich endete, ergab sich bei den Überlebenden eine vollkommene Tumorerstörung.

Untersuchungen an schwangeren Ratten (DIETZEL 1966, HOFMANN und DIETZEL 1966, DIETZEL und KERN 1970) zeigten, daß die Früchte nur dann geschädigt wurden, wenn eine intensive Kurzwellenhyperthermierung vorgenommen wurde, so daß sich rectale Temperaturen um $41-42^{\circ}\text{C}$ ergaben. Geringe Intensitäten, die nur mäßige rectale Temperatursteigerungen bewirkten, hatten keine Erhöhung der Mißbildungsfrequenz zur Folge. Dagegen traten bei intensiver Kurzwellenhyperthermie bis zu fast 50 % mißgebildete Früchte auf.

Ähnlich sind auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen: Eine Hyperthermiebehandlung hatte nur dann Erfolg, d.h. war in der Lage Heilungen zu erzielen, wenn wenn genügend hohe intratumorale Temperaturen erreicht werden konnten ($43-44^{\circ}\text{C}$), wobei die rectalen Tempera-

turen um 41°C lagen. Hyperthermiebehandlungen mit nur mäßigen Temperaturerhöhungen ($40\text{--}41^{\circ}\text{C}$ in Tumormitte, 38°C rectal) hatten in keinem einzigen Fall eine Heilung auf Dauer erzielen können, allenfalls eine gewisse Retardierung des Tumorwachstums.

Es kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß nur Temperaturerhöhungen an der Grenze der vitalen Erträglichkeit heilungsversprechend sein können. So sind z.B. bei den vorliegenden Hyperthermieversuchen 23,1 % der Tiere an den direkten Folgen der Hyperthermie verstorben, d.h. fast jede 4. Maus.

Ganz eindeutig geht aus den vorliegenden Versuchsergebnissen folgendes hervor: Der Erfolg der Hyperthermiebehandlung ist von der Höhe der Einzeldosis, d.h. der erreichten Temperatur abhängig. Eine einzige intensive Erwärmung - falls lebend überstanden - war in der Lage, das Ehrlich-Ascites Carcinom völlig und bleibend zu zerstören, während 10 unzureichende Hyperthermien dazu nicht in der Lage waren.

War es infolge der offensichtlich unzureichenden Hyperthermie erst zum Rezidiv und zur Infiltration der Randbezirke gekommen, so war auch mit der Hyperthermie kein Erfolg mehr zu erzielen. Ob es sich dabei bereits um eine Thermoresistenz handelte oder ob der mangelnde Erfolg durch technische Schwierigkeiten bei der Wärmeapplikation auf das Tumorezidiv bedingt war, sei an dieser Stelle nicht weiter erörtert. Offensichtlich sind beide Möglichkeiten denkbar.

Die vitale Gefährdung des Tumortieres durch eine intensive Hyperthermiebehandlung ist um so größer, je höher die Allgemointemperatur (Körperkern) im Vergleich zur Tumortemperatur ist. Bei streng lokalisierten Nackentumoren wie bei unseren Versuchen, ist die Hochfrequenz-erwärmung noch überwiegend lokal auf den Herd zu verabreichen. Bei Sitz des überimpften Tumors in der Schenkelbeuge, wie dies von uns in Vorversuchen durchgeführt wurde, ist die Dezimeterwellen-Hyperthermie-Behandlung,

die z.T. aus applikationstechnischen Gründen auch den Unterbauch der Tiere miterfasste, noch weit belastender. Hier sind 16 von 30 Tieren, d.h. 53,3 % an der Hyperthermie verstorben. Auch VOLLMAR und LAMPERT beschrieben als häufigste vitale Komplikation der Hyperthermie das Versacken des Blutes in den Mesenterialraum.

6. Anwendbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß im Tierversuch zwar Tumorheilungen möglich, jedoch nur bei Bedingungen, die für einen Teil der Versuchstiere bereits tödlich sind. Zudem handelte es sich bei unseren Tumoren um relativ oberflächliche, überwiegend lokal hyperthermierte Tumoren.

Die Verhältnisse bei der menschlichen Tumorthherapie liegen meist weit schwieriger: Im allgemeinen sind die zu behandelnden Tumoren nicht direkt unter der Haut, sondern in der Tiefe lokalisiert. Die Schwierigkeit ausreichend hohe intratumorale Temperaturen über ausreichend lange Zeit zu erzeugen, dürfte bei tiefliegenden Tumoren nur dann realisierbar sein, wenn auch der gesamte Körper möglichst stark erwärmt wird, d.h. auf Werte der oberen Toleranzgrenze um 42°C und darüber.

Das Hauptproblem der menschlichen Tumorthherapie mit Hyperthermie besteht nicht in der Erzeugung hoher Temperaturen. Unter geeigneten technischen Voraussetzungen ist jede gewünschte Temperatur zu erzielen. Das Hauptproblem besteht in der Überwachung und Steuerung der Extremhyperthermie, ein Problem, an dem bisher nahezu alle Versuche gescheitert sind.

Unter dem ganzen Einsatz einer modernen Hyperthermieüberwachung durch den Fachanaesthesisten dürfte jedoch das Hyperthermieverfahren durchaus erfolgversprechend sein, wie die Ergebnisse im Tierversuch zeigen. Daß jedoch eine "kurative Hyperthermie" in jedem Fall eine sehr eingreifende, unter Umständen lebensgefährliche Maßnahme ist, darüber kann kein Zweifel bestehen. In Anbetracht der Prognose bösartiger Tumoren aber eine Alternative, die weiterer klinischer Forschung wert wäre.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

324 weißen, weiblichen NMRI-Inzucht-Mäusen wurde ein Ehrlich-Ascites-Carcinom in den Nacken geimpft (solider Tumor). Der Einfluß einer 3500 R-Röntgenbestrahlung und einer überwiegend lokal applizierten Dezimeterwellenbehandlung (69 cm) auf den solid wachsenden Nackentumor wurde untersucht. Als Kriterien dienten das Tumorstadium und die Überlebensrate. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Alle Tiere mit einem Ascites-Carcinom-Nackentumor starben, wenn sie unbehandelt blieben.
2. Die 3500 R-Röntgenbestrahlung bewirkte eine geringe Verzögerung des Tumorstadiums und der Absterberate (zeitliche Verschiebung). Geheilt wurde kein Tier.
3. Die intensive Hyperthermie war in der Lage, bei 23 % der Tiere eine Dauerheilung zu bewirken.
4. Heilungen sind nur bei Hyperthermietemperaturen zu erreichen, die für die Versuchstiere in vielen Fällen schon tödlich enden. Geringe Temperaturen nützen nichts, Dauerheilungen gibt es dabei nicht.

Die Versuchsergebnisse wurden diskutiert. Die Möglichkeiten der Thermopenetration der Ultra-Hochfrequenzbehandlung in die Tiefe unter thermischer Schonung der Oberfläche, sowie die selektive Thermosensibilität schnellwachsender Gewebe im Vergleich mit reifen Geweben ist dabei gleichermaßen bedeutungsvoll. Auf Parallelen zwischen Tumorgewebe und embryonalem Gewebe wird hingewiesen.

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Alm, H.F. :

Temperaturmessungen in menschlichen Geweben
nach Bestrahlung mit Dezimeterwellen.
Strahlenther. 130 (1966) 464

v.Ardenne, M. und Reitnauer, P.G. :

Zur thermischen Resistenz von Krebszellen nach
wiederholter Extrem-Hyperthermie. Untersuchungen
am Ehrlich-Ascites-Karzinom der Maus.
Arch. Geschwulstforsch. 26 (1965) 255

v.Ardenne, M. :

Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1967

v.Ardenne, M., Chaplain, R.A. und Reitnauer, P.G. :

In-vitro- und in-vivo- Versuche zur Krebs-
mehrschritt-Therapie mit " auslösender "
Attacke durch alkylierende Zytostatica.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 24 (1969) 1781

Barth, G. :

Untersuchungen über den Einfluß der Hyper-
thermie auf das Krebswachstum.
Strahlenther. 87 (1952) 151

Barth, G., Huth, E. und Wachsmann, F. :

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der
Hyperthermie bösartiger Geschwülste.
Strahlenther. 88 (1952) 1

Barth, G. :

Über den Einfluß der Hyperthermie auf das Wachs-
tum maligner Tumoren im Tierversuch.
In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körpereigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.
K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 105

Barth, G. und Heinze, F. :

Untersuchungen über Beeinflussung der Durchströmung durch verschiedene Methoden der medizinischen Wärmetherapie.

Strahlenther. 103 (1957) 546

Barth, G. und Staudacher, H. :

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Kurzwellen-Hyperthermie auf die Krebsentstehung.

Ärztl. Forsch. 13 (1959) 218

Barth, G. und Garkisch, H. :

Wirkung der Hyperthermie auf Tumoren.

Ärztl. Forsch. 14 (1960) 55

Barth, G., Graebner, H. und Wachsmann, F. :

Zur Frage der optimalen Pausendauer bei der Strahlentherapie schnell wachsender, bösartiger Tumoren.

Strahlenther. 112 (1960) 280

Barth, G., Graebner, H. und Strössenreuther, H. :

Über die Wirkung eines die Zellatmung steigernden Organextraktes (Actihaemyl, Hormon-Chemie München) auf das Mäusesarkom S 180 unter Strahlenbehandlung bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion.

Strahlenther. 113 (1960) 584

Barth, G. und Kern, W. :

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Durchströmungsänderung im Muskel unter dem Einfluß der Kurzwellenbehandlung im Spulenfeld. Elektromedizin 5 (1960) 121

Barth, G., Carl, M., Graebner, H. und Winter, M. :

Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes. VII. Mitteilung: Histologische Untersuchung des Crocker-Sarkom 180 unter kombinierter Rutin-Strahlen-Behandlung.

Strahlenther. 125 (1964) 567

- Barth, G., v.Freier, G., Graebner, H. und Ringleb, D.:
Umgestaltung einer Röntgen-Materialprüfanlage
zur Tierbestrahlung.
Strahlenther. 124 (1964) 137
- Barth, G. und Kern, W. :
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Dezimeterwellengerät in den Jahren 1957-1964.
Elektromedizin 10 (1965) 12
- Bauer, K.H. :
Das Krebsproblem.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
- Baumeyer, S. :
Über die Wirkung der Kurzwellenbehandlung auf maligne Tumoren.
Strahlenther. 62 (1938) 373
- Beck, K.F.W. :
Fieberhafte Krankheiten in der Anamnese Krebskranker.
Inaug. Diss. Erlangen 1948
- Beeks, J.W. :
Hyperthermia as an adjunct to the treatment of neoplasms.
J. Kans. med. Soc. 67 (1966) 521
- Birkner, R. und Wachsmann, F. :
Über die Kombination von Röntgenstrahlen und Kurzwellen.
Strahlenther. 79 (1949) 93
- Braunstein, A. :
Krebs und Malaria.
Z. Krebsforsch. 29 (1929) 330
- Braunstein, A. :
Über durch Malaria bei Krebskranken hervorgerufene Reaktion und ihre Beziehung zum reticuloendothelialen System (RES).
Z. Krebsforsch. 34 (1931) 230

Cater, D.B., Silver, I.A. and Watkinson, D.A. :

Combined therapy with 220 KV-Roentgen and
10 cm Microwave heating in rat hepatoma.
Acta radiol. 2 (1964) 321

Chranowa, A. :

Rezidivfreie Zerstörung von Carcinomzellen
durch Ultrakurzwellen. (Mäuseversuch mit ge-
impftem Carcinom)
Z. Krebsforsch. 56 (1948) 80

Coley, W.B. :

Treatment of inoperable malignant tumors with
the toxins of erysipelas and the bacillus
prodigiosus.
Amer. J. med. Sci. 1894, 50

Coley-Nauts, H., Swift, W.E. and Coley, B.L. :

The treatment of malignant tumors by bacterial
toxins as developed by the late William B.
Coley, M.D., reviewed in the light of modern
research.
Cancer Res. 6 (1946) 205

Crile, G. :

Heat as an adjunct to the treatment of cancer.
Experimental studies.
Cleveland Clin. Quart. 28 (1961) 75

Crile, G. :

Selective destruction of cancers after exposure
to heat.
Ann. Surg. 156 (1962) 404

Crile, G. :

The effects of heat and radiation on cancers
implanted on the feet of mice.
Cancer Res. 23 (1963) 372

Dalicho, W.A. :

Klinische Erfahrungen mit lokalen und allgemeinen Überwärmungen maligner Tumoren in Kombination mit der Strahlentherapie.
In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körper-eigene Abwehr und bösartige Geschwülste.
K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 109

Dietzel, F. :

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Entstehung foetaler Mißbildungen nach Kurzwellendurchflutung in der Schwangerschaft.
Inaug. Diss. Münster 1966

Dietzel, F. und Kern, W. :

Fehlgeburt nach Kurzwellenbehandlung -
Tierexperimentelle Untersuchungen.
Arch. Gynäk. 209 (1970) 237

Dietzel, F. und Kern, W. :

The effect of very high frequency hyperthermia on mammalian embryos.
Vortrag: International Microwave Symposium
Den Haag - Scheveningen, Okt. 1970

Engel, P. :

Ueber den Infektionsindex der Krebskranken.
Wien. klin. Wschr. 47 (1934) 1118

Fehleisen :

Die Äthiologie des Erysipels.
T. Fischer Verlag, Berlin 1883

Freund, L. :

Die elektrische Funkenbehandlung (Fulguration)
der Karzinome.
F. Emke Verlag, Stuttgart 1908

Fürth, E. :

Der Verlauf der Krebssterblichkeit in Europa.
Z. Krebsforsch. 45 (1937) 310

Gorlitzer von Mundy, V. :

Über Kurzwellendurchflutung des Zwischen-
hirns bei Krebskranken.

Med. Welt 1966, 2849

Gellhorn, G. :

Diathermy in gynecology.

J. Amer. med. Ass. 90 (1928) 1005

Gericke, D. :

Studies of thermosensibility of experimental
tumors in small animals.

Vortrag: Int. Krebsskongress, Houston 1970

Gessler, A.E., Mc Carty, K.S., Parkinson, M.C. and Conklin, L.H.:

Eradication of spontaneous mouse tumors by
high frequency radiation.

Exp. Med. Surg. 8 (1950) 143

Goetze, O. und Schmidt, K.H. :

Örtliche homogene Überwärmung gesunder und
kranker Gliedmaßen.

Dtsch. Z. Chir. 234 (1931) 623

Haaland : Zit. nach Selawry 1957

In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körpereigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.

K.F. Haug Verlag, Ulm 1957

Haas, M. und Lob, A. :

Die sog. spez. Effekte der Kurzwellen bei
der Behandlung bösartiger Geschwülste.

Strahlenther. 50 (1934) 345

Hartl, H. und Hofmann, D. :

Zur Frage der Tumorbeeinflussung durch Über-
wärmungsbäder (Erwärmung bis 41,7°C, Rö. 2500 R).

Strahlenther. 104 (1957) 532

Hausser, J., Kuhn, R. und Giral, F. :

Anomale Dispersion elektrischer Wellen (3-8 m)
in Lösungen organischer Zwitterionen: eine
molekulare Resonanzerscheinung des Sphingo-
myelins.

Naturwissenschaften 23 (1935) 639

Heller, J.H. and Teixeira-Pinto, A.A. :

A new physical method of creating chromosomal
aberrations.

Nature (Lond.) 183 (1959) 905

Hoffmann, M. :

Erfahrungen bei der Behandlung Krebskranker
mit Überwärmungsbädern.

In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körper eigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.

K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 93

Hofmann, D. und Dietzel, F. :

Aborte und Mißbildungen nach Kurzwellendurch-
flutung in der Schwangerschaft.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 378

Huth, E. :

Experimentelle Untersuchungen über eine Be-
handlung von Impftumoren mit künstlichem Fieber.
Inaug. Diss. Erlangen 1951

Huth, E. :

Über den unbeeinflussten Ablauf des Mäuseascites-
carcinoms.

Z. Krebsforsch. 59 (1953) 230

Huth, E. :

Die Rolle der bakteriellen Infektionen bei
Spontanremission maligner Tumoren und Leukosen.
In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körper eigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.

K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 23

Jares, J.J. and Warren, S.L. :

Physiological effects of radiation.

I. A study of the in vitro effect of high fever temperatures upon certain experimental animal tumors.

Amer. J. Roentgenol. 41 (1939) 685

Jensen, C.O. :

Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen.

Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 34 (1903) 28

Keating-Hart, W. :

La fulguration et ses résultats dans le traitement du cancer d'après une statistique personnelle de 247 cas.

Maloine, Paris 1909

Kebbel, W., Krause, W. und Pätzold, J. :

Energieverteilung in Fett-Muskel-Schichten bei Behandlung mit längeren Dezimeterwellen im Vergleich mit den bisher in der Therapie angewendeten Hochfrequenz-Verfahren.

Elektromedizin 9 (1960) 171

Kirsch, R. und Schmidt, D. :

Klinische und Experimentelle Erfahrungen mit der Mehrschritt-Therapie.

Zbl. Chir. 91 (1966) 1297

Klärner, P. and Klärner, R. :

Effect of heat, alloxan diabetes, thyroxin and other agents on induced lung tumors.

Z. Krebsforsch. 62 (1958) 297

Knopp, I. und Trautmann, J. :

Die Wirkung von 200 R-Röntgenbestrahlung auf die Placenta der weißen Maus.

Beitrag zur Frage der Strahlenschädigung der in utero heranreifenden Frucht.

Strahlenther. 110 (1959) 70

Korb, H. :

Erhöhung der Wirkung von Röntgenstrahlen
durch lokale Kurzwellenhyperthermie.
Strahlenther. 65 (1939) 649

Korb, H. :

Über eine Kombination der Röntgenbestrahlung
mit der Kurzwellenbehandlung.
Strahlenther. 77 (1948) 301

Krause, W. :

Die Entwicklung von Strahlern für den WHF-Bereich
(433,92 MHz) unter besonderer Berücksichtigung
der Anregung von Hohlleiterwellen im Körper.
Elektromedizin 13 (1968) 1

Lambert, R.A. :

Demonstration of the greater susceptibility
to heat of sarkoma cells.
J. Amer. med. Ass. 59 (1912) 2147

Lampert, H. :

Überwärmung als Heilmittel.
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1948

Lampert, H. und Selawry, O. :

Körpereigene Abwehr und bösartige Geschwülste.
Verhandlungsbericht der 1. Tagung: Tumorbe-
einflussung durch Hyperthermie und Hyperämie.
K.F. Haug Verlag, Ulm 1957

Lampert, H. :

Welche Vorteile bietet die zusätzliche Allge-
meinbehandlung der Krebskranken?
Med. Welt 18 (1964) 1005

Lampert, H. :

Krebs und Überwärmung.
Med. Welt 49 (1965) 2721

Langendorff, H. und M. :

Untersuchungen über Ultrakurzwellen auf
Impftumoren.

Strahlenther. 64 (1939) 512

Langendorff, H. und M. :

Über die Wirkung einer mit Ultrakurzwellen
kombinierten Röntgenstrahlenbehandlung beim
Ehrlich-Karzinom der Maus.

Strahlenther. 72 (1943) 211

Lehmann, J.F., Brunner, G.D., Mc Millan, J.A., Silverman, D.R.
and Johnston, V.C. :

Modification of heating patterns produced by
microwaves at the frequencies of 2456 and
900 mc. by physiologic factors in the human.

Arch. Phys. Med. 45 (1964) 555

Lettré, H., Mayer, A. und Schleich, A. :

Beobachtungen über den Einfluß der Überwärmung
auf das Wachstum des Mäuse-Ascites-Tumors.

Z. Krebsforsch. 57 (1951) 665

Liebesny, P. :

Experimentelle Untersuchungen über Diathermie.

Wien. klin. Wschr. 34 (1921) 117

Lob :

Zit. nach Huth 1951

Experimentelle Untersuchungen über eine Be-
handlung von Impftumoren mit künstlichem
Fieber.

Inaug. Diss. Erlangen 1951

Loeb, L. :

Ueber Transplantation von Tumoren.

Arch. path. Anat. 172 (1903) 345

Lubner, H.K. :

Entwicklung der physiologischen und bio-
logischen Kurzwellenforschung.

Strahlenther. 77 (1948) 421

Mendel, M. :

Über die Hitzeempfindlichkeit der Krebszelle.
Dtsch. Z. Chir. 1931, 234

Menkhaus, G. :

Über die Einlagerung von S-35 in die Genital-
organe der schwangeren Ratte unter dem Ein-
fluß von Kurzwellendurchflutungen.
Habilitationsschrift, Münster 1967

Menkhaus, G. :

Schwangerschaft und Kurzwellendurchflutung.
Fortschr. Med. 87 (1969) 1076

Ott, V.R., Ruit-Blanco, B. und Kirchhof, H. :

Experimenteller und klinischer Beitrag zur
Therapie mit Dezimeterwellen.
Arch. Phys. Ther. 18 (1966) 1

Overgaard, K. :

Über Wärmetherapie bösartiger Tumoren.
Acta radiol. 15 (1934) 89

Overgaard, K. :

Experimentelles über kombinierte Wärme-Röntgen-
therapie bösartiger Tumoren.
Acta radiol. 16 (1935) 461

Pfeiff, H. :

Nahbestrahlung oder Tangentialbestrahlung von
Experimentaltumoren, ein dosimetrischer Ver-
gleich.
Strahlenther. 128 (1965) 376

Pflomm, E. :

Kurzwellenbestrahlung des Rattensarkoms.
Münch. med. Wschr. 77 (1930) 1854

Pomp, H. und Franz, G. :

Voraussetzungen für die Überwärmungstherapie
inkurabler gynäkologischer Karzinome.
Vortrag: 71. Tagung der Nordwestd. Ges. f.
Gynäkologie
Lübeck, 10./11. Mai 1969

Procopé, B.J. :

Effect of repeated increase of body temperature
on human sperm cells.

Int. J. Fertil. 10 (1965) 333

Rajewsky, B. :

Grundlagen und Probleme der Kurzwellen-
behandlung.

Strahlenther. 66 (1939) 269

Reiter, T. :

Tumorzerstörung durch Ultrakurzwellen.

Dtsch. med. Wschr. 1933, 1497

Rohdenburg, G.L. and Prime, F. :

Effect of combined radiation and heat on
neoplasma.

Arch. Surg. 2 (1921) 116

Rusch, D. und Hentschel, H.D. :

Weitere experimentelle Studien zur Dezi-
meterwellentherapie.

Arch. Phys. Ther. 20 (1968) 427

Schaefer, H. und Schäfer, W. :

Zur Frage der Hyperthermiewirkung des Ultra-
kurzwellenfeldes.

Klin. Wschr. 16 (1937) 999

Schereschewsky, J.W. :

Biological effects of very high frequency
electro-magnetic radiation.

Radiology 20 (1933) 246

Schliephake, E. :

Tiefenwirkungen im Organismus durch kurze
elektrische Wellen.

Z. exp. Med. 66 (1929) 231

Schliephake, E. :

Versuche zur Beeinflussung maligner Tumoren
beim Menschen.

Münch. med. Wschr. 102 (1960) 2020

Schliephake, E. :

Kurzwellentherapie
Fischer Verlag, Stuttgart 1960

Schmidt, W. und Sonntag, A. :

Über die Tiefenwirkung von Kurzwellen verschiedener Wellenlängen im Bereich des Tier-
schädels.

Arch. Phys. Ther. 20 (1968) 433

Schulz, G. :

Verhütet Fieber Karzinome?
Münch. med. Wschr. 111 (1969) 1051

Selawry, O. :

Zur Wirkung erhöhter biokinetischer Temperaturen auf maligne Tumoren.
In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körper-eigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.
K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 15

Selawry, O. :

Über die direkte Wirkung der Wärme auf das
Hela-Carcinom im Gewebezüchtungsversuch.
In: Lampert, H. und Selawry, O. : Körper-eigene
Abwehr und bösartige Geschwülste.
K.F. Haug Verlag, Ulm 1957, 45

Selawry, O. :

Hyperthermie und kombinierte Wärme-Röntgen-
behandlung des Ehrlich-Karzinoms unter be-
sonderer Berücksichtigung der Metastasierungs-
gefahr.
Int. Rdsch. phys. Med. 10 (1957) 162

Sinek, F. :

Versuch einer statistischen Erfassung endo-
gener Faktoren bei Carcinomkranken.
Z. Krebsforsch. 44 (1936) 492

Stevenson, H.N. :

The effects of heat upon tumor tissue.
J. Canc. Res. 6 (1919) 54

Straßburger, A. und Schliephake, E. :

Der Einfluß der Ultrakurzwellen auf die
Wärmeregulation der Kaninchen.

Arch. exper. Path. Pharm. 177 (1934) 1

Vermund, H. :

The significance of the tumor-bed reactions
in the radiation treatment of malignant tumors.

Amer. J. Roentgenol. 82 (1959) 678

Vollmar, H. :

Über den Einfluß der Temperatur auf normales
Gewebe und auf Tumorgewebe.

Z. Krebsforsch. 51 (1941) 71

Vollmar, H. und Lampert, H. :

Die Bedeutung der Überwärmung für die Tumor-
entwicklung.

Z. Krebsforsch. 51 (1941) 322

Warren, S.L. :

Preliminary study of effect of artificial
fever upon hopeless tumor cases.

Amer. J. Roentgenol. 33 (1955) 75

Westermarck, F. :

Über die Behandlung des ulcerierenden Cervix-
carcinoms mittels konstanter Wärme.

Zbl. Gynäk. 22 (1898) 1335

Westermarck, N. :

The effect of heat upon rat-tumors.

Skand. Arch. Physiol. 52 (1927)

White, E.P.C. und Loeb, L. :

Ueber den Einfluß physikalisch schädigender
Agentien (Wärme) auf das Wachstum der
Tumorzellen.

Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 56 (1910) 325

Wise, C.L., Castleman, B. and Watkins, A.L. :

Effect of diathermie (short wave and micro-
wave) on bone growth in the albino rat.

J. Bone Jt. Surg. 31 A (1949) 487

Woeber, Kh. :

Studium der Wirkung von Hyperthermie durch
Überwärmungsbad, Ultrakurzwellen und Ultra-
schall auf Krebsgewebe sowie biologische
Grundlagen einer kombinierten Röntgen- und
Ultraschallbehandlung oberflächlicher Tumoren.
Strahlenther. 95 (1954) 333

Woeber, Kh. :

Erhöhte Körpertemperatur und ihre Wirkung auf
Tumorgewebe.
Arch. Phys. Ther. 12 (1960) 351

Herrn Prof. Dr. Dr. G. Barth möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Für die Übernahme des Korreferates danke ich Herrn Prof. Dr. Löffler.

Herrn Prof. Dr. L. Rausch danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Weiterhin möchte ich Herrn Oberarzt Dr. W. Kern und Herrn Dr. F. Dietzel danken für die Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Tabellarischer Lebenslauf

26.12.1943	geboren in Rembertow (Polen)
1950	Einschulung in die Volksschule in Frankenberg/Eder
1951	2. Volksschulklasse in Hamburg
1952 - 1954	3. und 4. Volksschulklasse in Hong-Kong
1954	Aufnahme in das Gymnasium in Wetter/Ruhr
1955	Privatunterricht in Bagdad (Irak)
1956	Deutsche Schule (Gymnasium) in Teheran (Iran)
1957	Gymnasium in Höxter/Weser
1958 - 22. 5. 1963	Deutsche Schule in Addis Ababa (Äthiopien) mit Reifeprüfung
24.10.1963 - 27.1.1970	Medizinstudium an der Justus- Liebig-Universität Gießen
30.10.1964	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
17.10.1966	Ärztliche Vorprüfung
27. 1.1970	Ärztliche Prüfung
29.7.1964	Heirat mit meiner Frau Ellen Sieg geb. Rastätter
4.11.1964	Geburt unserer Tochter Patricia
5. 8.1966	Geburt unseres Sohnes Boris
1. 3.1970 - 30.6.1970	Medizinalassistent an der W.C.-Röntgen-Klinik in Gießen
1. 8.1970 - 31.3.1971	Medizinalassistent in der Chirurgischen-und Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Obernburg in Erlenbach/Main

Im April 1971 erhielt ich die Approbation und bin seit-
dem als Stationsarzt in der Inneren Abteilung des
Kreiskrankenhauses Obernburg tätig.

Miltenberg 2.6.1971

Thomas Sieg

